UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1967 N° 6 M

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Jacques BONNET

Pharmacien

né le 6 Janvier 1942 à TALIZAT (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 1er Décembre 1967

SYNTHESE ET ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES CHROMONES CARBONAMIDES-2 SULFONAMIDEES

Président : M. TRONCHE , Professeur

Membres du Jury : M. BASTIDE , Professeur
M. CLUZEL, , Professeur
M. DORIER , Chargé de Cours.

CLERMONT - REPRODUCTION, 64, Avenue Jean Noellet - AUBIERE

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1967 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Jacques BONNET

Pharmacien

né le 6 Janvier 1942 à TALIZAT (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 1er Décembre 1967

SYNTHESE ET ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES CHROMONES CARBONAMIDES-2 SULFONAMIDEES

Président : M. TRONCHE , Professeur

Membres du Jury : M. BASTIDE , Professeur
M. CLUZEL, , Professeur
M. DORIER , Chargé de Cours.

CLERMONT - REPRODUCTION, 64, Avenue Jean Noellet - AUBIERE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE de CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER, POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM.	BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
	BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
	BAUDON	- Clinique obstétricale
	BERGER	- Chimie analytique
	BERGERON	- Pathologie médicale
	COULET	- Botanique et microbiologie
	CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
	DASTUGUE	- Biochimie médicale
	DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
	DELAGE	- Anatomie Pathologique
	FEBVRE	- Pharmacie Galénique
	GRAS	- Clinique Médicale
	JACQUEMET	- Technique chirurgicale
	JALLUT	- Séméiologie médicale
	LATAIX	- Pathologie chirurgicale
	MERCIER	- Anatomie
	MEYNIEL	- Biophysique médicale
	MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
	PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
	POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
	POURRAT	- Matière médicale
Mele	RAMPON	- Thérapeutique
MM.	ROUHER	- Clinique ophtalmologique
	TERRASSE	- Clinique médicale B
	THIEBLOT	- Physiologie
	THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	TRONCHE	- Pharmacie chimique
	TURCHINI	- Histologie et Embryologie
	VAURS	- Bactériologie et Hygiène
	WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeur Titulaire à titre personnel.

M.	VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM.	ALFIERI	- Biophysique Médicale
	CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail.
	CLUZEL	- Bactériologie
	DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
	GERMAIN	- Clinique chirurgicale B

IV - Maitre de Conférences Agrégés

M.	BOSSY	- Anatomie
Mle	CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
Mme	GAILLARD	- Physique pharmaceutique
M.	MENUT	- Pédiatrie et Puériculture
Mme	MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutiqu
M.	PIGNIDE	- Médecine générale
Mme	POURRAT	- Botanique
M.	VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM.	FOURRIER	- Orhtopédie
	HOUDARD	- Chirurgie Générale
	JANNY	- Neuro-chirurgie
	RENARD	- Pneumo-phtisiologie
	TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maitres de Conférences.

MM.	JARREAU	- Matière médicale
	MALET	- Histologie et embryologie
	MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutiqu
	PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A ma femme,

en témoignage d'affectueuse union,

A mes parents,

en gage de reconnaissance et d'affection,

A ma soeur,

A mon frère et ma belle-soeur,

A ma famille

A tous ceux qui me sont chers,

Je dédie cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur TRONCHE

Professeur de Pharmacie Chimique
Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie
Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a confié le sujet de cette thèse et nous a sans cesse dirigé et guidé dans ce travail.

Sa bienveillance à notre égard a contribué à nous faire apprécier ses grandes qualités humaines et scientifiques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration ainsi que notre sincère attachement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0007

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre BASTIDE

Professeur de Chimie biologique et de pharmacodynamie
Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Il a partagé la direction de notre travail, nous a accueilli dans son Laboratoire et nous a permis de réaliser notre étude pharmacodynamique.

Il a su comprendre nos difficultés et nous aider à les surmonter.

Nous tenons à l'assurer de notre gratitude ainsi que de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur Roger CLUZEL

Professeur de Bactériologie

Il nous a fait l'honneur de juger cette thèse.
Nous l'en remerçions et l'assurons de nos sentiments respectueux.

Monsieur Charles DORIER

Chargé de Cours en Toxicologie et Bromatologie
Docteur ès-Sciences
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques.

Son concours a facilité notre travail.
Qu'il trouve ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur DASTUGUE

Professeur de Biochimie médicale
Pharmacien Chef des Hôpitaux
Docteur en Médecine et en Pharmacie
Lauréat de l'Académie de Médecine et
de l'Académie des Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Nous n'avons pas oublié l'intérêt qu'il sut nous témoigner durant nos études.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement.

A Monsieur le Doyen MEYNIEL

Professeur de Biophysique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre T.O.E.
Officier des Palmes Académiques

En témoignage de gratitude et de profond respect.

A TOUS NOS MAITRES,

Hommage de profonde reconnaissance.

A Messieurs Jean et René CHIBRET

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Madame BAILLY

Pharmacien

Dont la sympathie a rendu agréable notre séjour dans son officine.

A Monsieur J. COUQUELET

Chef de Travaux

Nous le remerçions de l'aide et de l'amitié dont il nous a entouré.

A Madame J. VAUDELEAU,

Monsieur P. BONNET,

Monsieur D. GRADISKI,

Dont les connaissances toxicologiques et pharmacodynamiques nous ont été fort précieuses.

A Monsieur J.B. Le POLLES,

Docteur en Pharmacie
Licencié ès-Sciences

Qui nous a aidé dans la réalisation de ce travail.

A TOUS NOS AMIS.

SYNTHESE ET ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES CHROMONES CARBONAMIDES-2 SULFONAMIDEES

INTRODUCTION

Le nom de " coumarine " évoque au premier abord la fine odeur du mélilot ou la fumée aromatique de certains tabacs de qualité. Ce nom est aussi celui d'un hétérocycle qui entre dans la constitution de puissants anticoagulants antagonistes de la vitamine K. Moins familier au pharmacien est le nom de " chromone " : il s"agit cependant d'un hétérocycle isomère de la coumarine et que l'on rencontre dans divers produits naturels.

Mais c'est l'introduction en thérapeutique de la khelline ou furanochromone qui est à l'origine des recherches sur les médicaments de synthèse appartenant à la série des chromones. Au cours de ces dernières années, divers auteurs ont préparé des chromones de structure relativement simple et cependant douées de propriétés pharmacodynamiques importantes, en particulier sur la circulation coronaire. L'acide chromone-carboxylique-2 lui-même s'est révélé au cours de ces dernières années comme une substance douée de propriétés biologiques intéressantes.

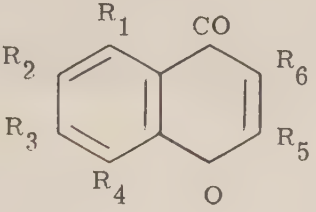
La synthèse de cet acide et celle de son chlorure ayant été réalisées antérieurement au laboratoire, il nous a semblé opportun de reprendre ce noyau pharmacophore dans notre étude et de l'associer dans une même molécule, à d'autres composés pharmaceutiques. C'est ainsi que nous avons été amené à préparer des amides de l'acide chromone-carboxylique-2 avec les sulfamides bactériostatiques. Notre travail personnel se situe en fait sur deux plans : dans une première partie purement chimique, nous décrivons la synthèse de diverses chromones carbonamides-2 sulfonamidées et nous donnons l'analyse de ces

composés ainsi qu'une étude cinétique de leur hydrolyse. Dans une seconde partie pharmacodynamique, nous abordons l'étude de ces composés en mettant principalement l'accent sur leurs propriétés analgésiques. En ce qui concerne la chromone-carbonamide-2 sulfonamidée obtenue avec le sulfanilamide, nous avons pu disposer de quantités assez considérables de produit pour pousser notre étude pharmacodynamique dans plusieurs directions.

Recherches bibliographiques.

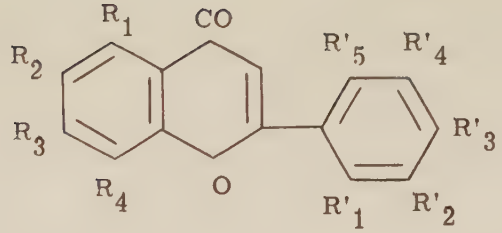
A - GENERALITES SUR LES CHROMONES .

Les chromones ou benzo-γ-pyrones présentent une structure que l'on rencontre dans les composés naturels et que l'on peut facilement reproduire par synthèse :



Cette structure les rattache à deux grandes familles de composés d'origine végétale plus connues et plus utilisées en théra peutique : les flavones et les coumarines.

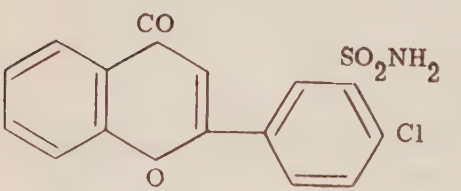
Les flavones ou phénylbenzo-γ- pyrones font partie, avec les anthocyanes, autres pigments végétaux, des facteurs vitaminiques P.



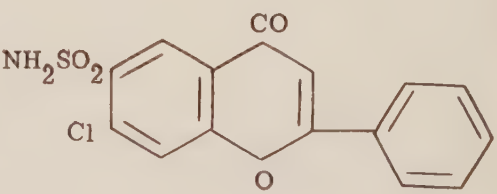
Elles possèdent, à ce titre, une double action sur les capillaires sanguins : elles en augmentent la résistance et en diminuent la perméabilité. Elles sont nécessaires à l'action de la vitamine C et se comportent comme des protecteurs de l'oxydation de l'adrénaline. Les flavones possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires bien mises en évidence depuis quelques années. Certaines d'entre-elles jouissent par ailleurs, de propriétés coronarodilatatrices qui les ont fait préconiser en thérapeutique.

MORIN (59) rapporte que la flavone - 7 - oxyacétate d'éthyle a été sélectionnée par SETNIKAR (70) parmi une centaine de dérivés chromoniques pour ses effets vasodilatateurs coronariens. Elle aurait, en outre, des propriétés spasmolytiques ainsi qu'un index thérapeutique très favorable.

Le cycle des flavones est assez facile à édifier par synthèse et depuis une vingtaine d'années un certain nombre de mémoires et de brevets ont été consacrés à cette question, reproduisant parfois des travaux anciens tombés dans l'oubli. Nous mentionnerons seulement un exemple récent, celui de JUCKER et VOGEL (44) qui ont préparé des flavones chlorées en vue de réunir dans une même molécule le pouvoir réputé diurétique des flavones et celui des dérivés benzéniques chloro-4 sulfamido-6.

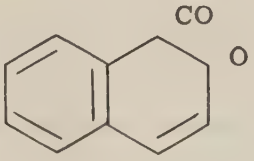


Sulfamyl-3' chloro-4' flavone



Sulfamyl-6 chloro-7 flavone

La coumarine, principe odorant du mélilot, de la fève Tonka, du Faham est une lactone de l'acide orthoxycinnamique ou acide coumarique (50).

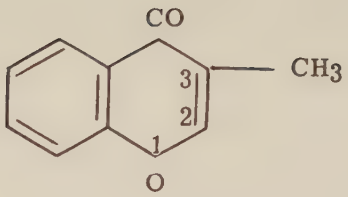


Elle est aromatique, faiblement anti-helmintique et insecticide, surtout à l'état de dérivés phosphorés. Elle aurait de nombreux autres effets et HAYNES (36) la signale comme narcotique pour le lapin, la grenouille, le ver de terre et comme sédatif et hypnotique pour la souris.

Le dicoumarol ou méthylène 3-3' bis (hydroxy-4 coumarine) est constitué de 2 molécules de coumarine hydroxylées liées par un pont méthylénique. C'est un anticoagulant, inhibiteur de la formation de prothrombine, donnant des dérivés d'emploi courant en clinique humaine.

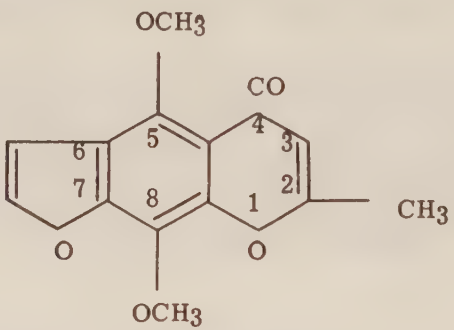
En condensant le p.aminobenzènesulfochlorure sur des amino-3 coumarines, CHAKRAVARTI (25) obtient en 1965 des sulfonilamido coumarines qui présentent quelques analogies avec les produits qui font l'objet de notre présent travail. L'auteur indique qu'il poursuit des travaux sur l'activité pharmacologique de ces coumarines sans préciser la nature de cette activité.

Les chromones partagent certaines propriétés des coumarines : c'est ainsi que des méthylchromones présentent une action antihémorragique semblable à celle de la vitamine K. (21). Mais le véritable tropisme des chromones semble s'exercer en faveur des vaisseaux coronariens et des fibres lisses. La méthyl-3 chromone est un vasodilatateur coronarien agissant directement sur la fibre lisse, d'où ces principales indications : angine de poitrine, coronarites, infarctus du myocarde, algies cardiaques.



Cette propriété se retrouve et peut même être exaltée dans des chromones phénylées en position 3 et substituées, sur le noyau benzénique brévetées au cours de ces dernières années (16). L'action spasmolytique de la méthyl-3 chromone peut être renforcée par l'introduction d'une fonction amide. PRINO et PROCOPIO (62) ont montré que la méthyl-3 diéthylamido-2 chromone présente une action spasmolytique " in vitro " et " in vivo " et qu'elle prolonge l'action hypnotique de l'hexobarbital. Il faut aujourd'hui rapprocher des chromones un médicament assez récent et très connu : la khelline. Elle est extraite des fruits de l'Ammi Visnaga, ombellifère de basse-Egypte.

C'est un méthyl-2 diméthoxy 5-8 furano 6-7 chromone dont la formule est parfaitement élucidée et qui peut-être reproduite par synthèse.



Elle possède une action légèrement hypotensive, antispasmodique sur les muscles lisses et vasodilatatrice au niveau des coronaires ; elle présente aussi une action anticonvulsivante sur le système nerveux central (26) en même temps qu'une action ganglioplégique (8).

La molécule de khelline a donné naissance à des dérivés immédiats tels que l'Ammikhelline obtenue par diméthylation et estérification de l'hydroxyle en 8 par la chaîne diéthyl-amino-éthyle. FOURNEAU (34) et VIDAL - BERETERVIDE (9) se sont attachés à

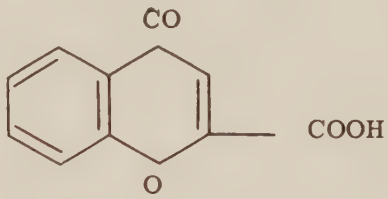
l'étude de ces composés hydrosolubles ainsi que de leurs dérivés quaternaires (10) ; ces derniers ont présenté des propriétés curarisantes. Les analogues structuraux de la khelline ont été préparés et brevetés (15) avec le souci d'étudier l'effet de l'hydrogénation du cycle furanique et de la substitution des divers carbones nucléaires.

Signalons aussi que DONELLY (33) préparant dans son laboratoire des agents anticancéreux a synthétisé des chromones substituées par des hétérocycles. Parmi une longue série de produits seule la chloro-6 (2-quinolyl)-2 chromone a présenté une activité significative et constante contre le sarcome 180 ; ce produit n'avait cependant aucun effet contre la leucémie lymphoïde.

En réalité c'est la connaissance de la structure de la khelline qui a incité à rechercher dans les chromones de synthèse des activités antispasmodiques sur la circulation coronaire ; des recherches ont parfois été couronnées de succès.

B - PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE CHROMONE-CARBOXYLIQUE-2 ET DES DERIVES APPARENTES .

L'acide chromone carboxylique-2 ou acide benzo-γ-pyrone carboxylique-2 répond à la formule :



$C_{10}\ H_6\ O_4$ PM = 190

Il a été préparé pour la première fois en 1902 par KOSTANECKI (48), mais l'étude de ses propriétés pharmacologiques est relativement récente et d'ailleurs encore sommaire, les renseignements fournis par la littérature étant assez peu abondants. Nous pouvons, jusqu'à plus ample information, attribuer à l'acide chromone carboxylique-2 quatre types d'action intéressant les coronaires, le système nerveux central ou périphérique, les bactéries, les phénomènes allergiques.

1 - Action vasodilatatrice coronarienne :

ZAGOREVSKII (79) mentionne que l'acide chromone carboxylique-2 et ses esters possèdent des propriétés analogues à celles de la khelline ; SCHMUTZ (67 - 68) prépare des esters diphatiques de l'acide chromone carboxylique-2 et les esters tétra-hydrofurfuryliques des acides thiochromones 1 et 4 carboxyliques-2 et compare leur action coronarodilatatrice à celle de la khelline. VEJDELEK (72) synthétise des amides de l'acide chromone carboxylique-2, en particulier le diéthylamide et en souligne l'action vasodilatatrice coronarienne. ZERWECK (16) étudiant diverses chromones substituées en vue de leur action sur les coronaires attribue cette propriété à des esters et à des éthers de l'acide chromone carboxylique-2. D'autres amides pour la plupart diphatiques sont préparés en vue d'études pharmacodynamiques par JERSMANOVSKA (42).

2 - Action sur le système nerveux :

Pour MENTZER (22), les acides chromone-carboxyliques plus ou moins substitués, leurs esters et leurs amides exercent une action spasmolytique intéressante que l'on pourrait mettre à profit en thérapeutique. Les faits précis sont cependant rares dans la littérature. ARTEMENKO (3) a montré l'action anticonvulsivante de l'acide chromone carboxylique-2 et, plus tard, étudiant le comportement des divers esters de cet acide, il arrive à la conclusion que l'estérification diminue l'action anticonvulsivante et l'action sur le tremblement.

DE VRIES et VITAL-BERETERVIDE (32) s'intéressent à divers esters de cet acide et notamment ceux du diméthyl et du diéthyl aminoéthanol ainsi que l'ester tropylique. Ce dernier présente une puissante action stimulante sur le système nerveux central ainsi qu'un effet antagonisant vis à vis des barbituriques. L'iodométhylate et le bromométhylate de l'ester tropylique ont un effet ganglioplégique prononcés et sont également curarisants. Aucun de ces composés ne manifeste d'action atropinique ou adrénolytique.

Au contraire, les recherches de DARE et de ses collaborateurs (29, 30) ont favorisé la découverte d'une série de puissants stimulants du système nerveux central et ont conduit leurs auteurs à la préparation de nombreuses bases de Mannich de 7 hydroxychromones (31, 55).

3 - Action antibactérienne :

Cette propriété ne concerne pas l'acide chromone carboxylique-2 lui-même, mais JOHNSTON (43) la mentionne à propos de l'aldéhyde correspondante et surtout des dérivés nitrés de cette aldéhyde ainsi que des produits de condensation du carbonyle avec les amines.

Nous réviendrons plus loin sur les propriétés inhibitrices à l'égard des bactéries et des champignons microscopiques présentées par certaines carboxamides-3 coumarines, isomères des produits faisant l'objet de notre étude.

4 - Action antiallergique :

Cette action qui suscite beaucoup d'intérêt n'est mentionnée cependant que dans des brevets de firmes pharmaceutiques anglaises. Elle concerne l'acide chromone carboxylique-2 lui-même (18), ses sels et ses esters (13) ou des dérivés diversement substitués sur le noyau aromatique ou des dérivés tricycliques obtenus par accolement d'un hétérocycle au cycle benzénique (14, 12). Il s'agit dans tous ces derniers cas, d'acides, d'esters ou d'amides. Les brevets

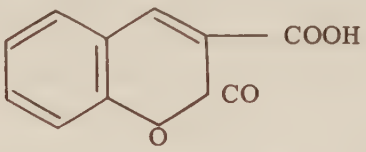
cités ci-dessus concernent essentiellement la préparation chimique des composés : ils sont très discrets sur l'aspect pharmacodynamique. On apprend seulement que l'acide chromone carboxylique-2 et les dérivés apparentés sont des inhibiteurs de la réaction antigène-anticorps. Certains donnent un effet protecteur de 10 % vis à vis des tests anti-histaminiques. D'autres donnent 70 % d'effets anti-allergiques chez des sujets atteints d'asthme allergique. Ils sont préconisés dans le traitement éventuel de l'urticaire, de l'asthme, de l'arthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux et du rhume des foins.

5 - Action vitaminique P.

Elle ne semble pas mentionnée dans la littérature. Elle a cependant été retrouvée et avec une particulière intensité par Monsieur le Professeur BASTIDE.

6 - Dérivés apparentés.

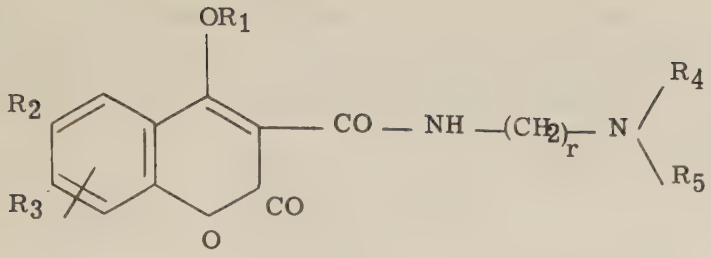
Les dérivés les plus étroitement apparentés à l'acide chromone carboxylique-2 sont des isomères, l'acide coumarine carboxylique-3, ses sels, ses esters et ses amides.



L'acide est sédatif à petites doses, hypnotique à doses plus élevées et possède un coefficient thérapeutique qui permet de l'utiliser comme sédatif. WERDER (73) a préparé et testé dès 1936 plus de cent dérivés de l'acide coumarine-carboxylique-3, principalement des sels, des esters, des amides substitués. Le diéthylamide serait utilisé dans les maladies du système nerveux central, dans les manifestations de l'hystérie et de la neurasthénie. Il aurait la même dose maxima que la phanodorme, mais sa dose léthale serait 5 fois plus grande. Le sel d'éphédrine de l'acide coumarine-carboxylique-3 aurait été utilisé comme anti-asthmatique. (Epocan).*

Un brevet déposé en 1964 en Belgique par une firme française (17) revendique la préparation de carboxamides coumarines-3 de formule générale :

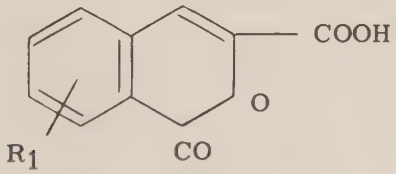
* Nom déposé.



Les carboxamides substituées faisant l'objet de l'invention manifestent d'intéressantes propriétés fibrinolytiques, anesthésiques locales, anti-inflammatoires, analgésiques et anti-tussives. L'activité anti-inflammatoire a été déterminée par l'action sur l'oedème de la patte du rat, celui-ci étant provoqué soit par l'injection d'ovalbumine, soit par l'injection de carragénine, l'acide acétylsalicylique étant pris comme produit de référence. Les propriétés fibrinolytiques sont déterminées in vivo et in vitro ; l'activité anesthésique locale est testée sur l'oeil de lapin par rapport à la lignocaïne (Méthode de LECHAT) et par infiltration sous la peau du dos du cobaye. L'activité anti-tussive a été testée par essai d'inhibition de la toux provoquée par aérosolisation d'ammoniac chez le cobaye, le phosphate de codéine étant pris pour substance étalon. L'action de nombreux composés testés dépasse celle des substances étalon dans les divers domaines explorés. Enfin, l'étude de l'activité hypotensive chez le chien a montré l'action ganglioplégique faible de certains produits.

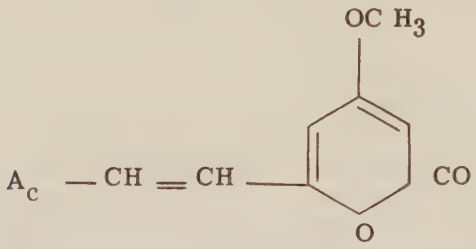
Plus récemment, LESPAGNOL (52-54) a préparé des amides de l'acide coumarine carboxylique et en a étudié les propriétés hypnosédatives.

La préparation de l'acide isocoumarine- carboxylique (19) et de ses dérivés a fait l'objet d'un brevet d'une firme hollandaise en vue d'applications pharmaceutiques qui ne sont pas précisées,



mais qui s'apparentent peut-être à celles de la Yohimbine.

Parmi les composés qui présentent une parenté plus lointaine avec l'acide chromone carboxylique-2 nous retiendrons certaines α pyrones substituées (20).



Ces substances sont apparentées à des lactones naturelles existant dans le kawa-kawa de Nouvelle Guinée. Ces pyrones posséderaient comme la déhydro-kawaïne naturelle des propriétés ataractiques, anticonvulsives et antiépileptiques. Les pyrones non saturées seraient peu actives.

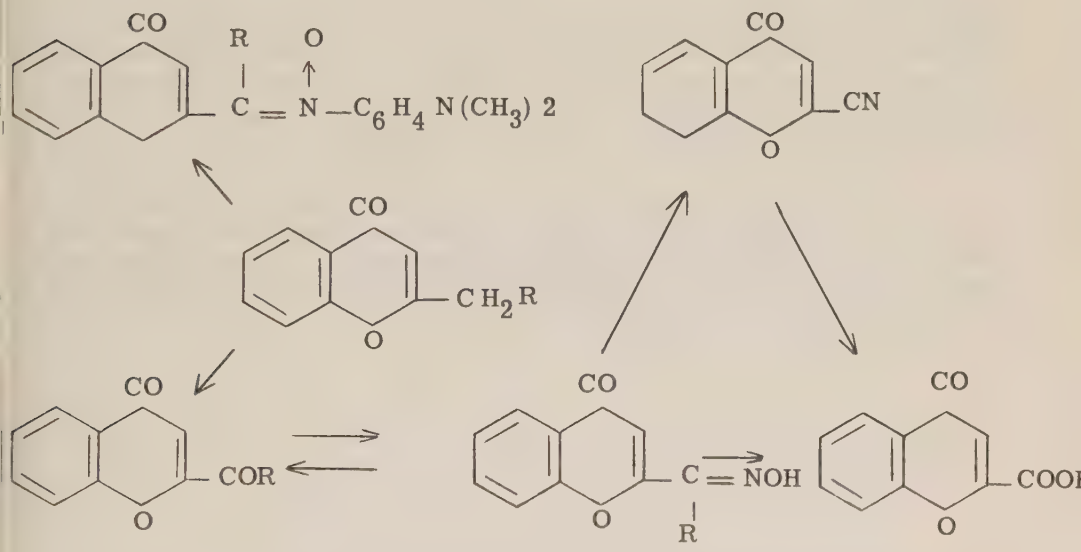
Des recherches récentes s'orientent vers l'introduction d'autres hétéroatomes au lieu et place de l'oxygène dans le cycle pyronique. Des auteurs japonais (60) préparent, en vue d'utilisation thérapeutique non précisée, des dérivés soufrés ou thio-chromanones, tandis que RUWET et RENSON (66) substituent le sélénium au soufre. Ils obtiennent ainsi des sélénochromones et même des sélénoflavones.

C - VOIES D'ACCES A L'ACIDE CHROMONE - CARBOXYLIQUE-2 .

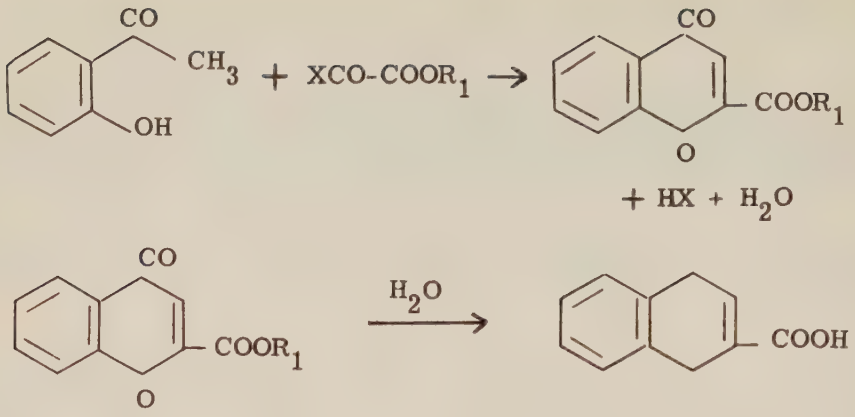
L'ancien procédé de KOSTANECKI (48) et de HEY-WANG (39) formulé dès 1902 fait appel à la condensation de l'o. hydroxy acétophénone avec l'oxalate neutre d'éthyle. Il sera plusieurs fois repris plus tard, notamment par WILEY (74) et par BRYAN (23).

RUHEMANN (63) et GOTTESMANN (35) préconisent la cyclisation de l'acide phénoxyfumarique, ce qui suppose la préparation préalable et délicate de cet acide.

SCHMUTZ (68) propose l'oxydation de la méthyl-2chromone par le dioxyde de Sélénium dans le dioxane, se référant à SIMMONIS (71). L'acide chromone-carboxylique-2 peut aussi être obtenu par hydrolyse du chromone nitrite-2, lui-même obtenu à partir de la chromone aldéhyde-2.



MENTZER (22) rappelle qu'il existe deux procédés classiques d'accès à l'acide chromone carboxylique-2. Le premier consiste à condenser l'oxalate d'éthyle et une o - hydroxy acétophénone dans la pyridine en présence d'hydrure de sodium ; il présente des difficultés à cause de la manipulation de l'hydrure de sodium et ne peut être appliqué aux dérivés hydroxylés. Le second procédé consiste à cycliser l'acide phénoxyfumarique, mais cet acide est lui-même d'un accès difficile. C'est pourquoi l'auteur préconise de condenser l'o. hydroxyacétophénone avec un halogènure d'ester oxalique XCO - $COOR_1$ dans le cas particulier le chlorure d'éthoxalyle, avec saponification du produit obtenu.



Nous avons préféré le procédé de ZAGOREVSKII (81) ; cet auteur obtient dans un premier temps un ester o. hydroxy-benzoylpyruvique qu'il cyclise par ébullition en milieu chlorhydrique concentré. L'ester est finalement hydrolysé en milieu acide dilué par chauffage. L'auteur obtient avec un rendement de 72 à 80 % un acide chromone - carboxylique-2 fondant à 250 - 251° C avec décomposition.

Signalons par ailleurs, que les esters de l'acide chromone-carboxylique-2 chauffés avec les amines aliphatiques donnent non seulement les amides correspondantes mais encore, et parfois avec des rendements importants, des carboxy-aminoeryloylphénols résultant de l'ouverture du cycle pyronique (80).

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Recherches personnelles

(Première Partie)

A - ETUDE CHIMIQUE

I - MATIERES PREMIERES

II - PREPARATION de l'ACIDE CHROMONE CARBOXYLIQUE-2

III- PREPARATION du CHLORURE d'ACIDE CHROMONE CARBOXYLIQUE-2

IV- PREPARATION des AMIDES

V - AMIDES PREPAREES

VI- METHODES ANALYTIQUES

VII - SPECTRES INFRA-ROUGE

VIII- VITESSE d'HYDROLYSE.

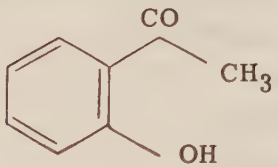
I - MATIERES PREMIERES.

Nous donnerons quelques renseignements sur les matières que nous avons utilisées.

a) Le méthylate de Sodium : $CH_3 O Na$

Nous l'avons préparé nous mêmes au Laboratoire à partir de sodium métallique et d'alcool méthylique en excès : dans un ballon à trois cols on verse 150 ml d'alcool méthylique et l'on ajoute progressivement le sodium sous forme de fil en agitant constamment, et en évitant un échauffement trop important. Le liquide doit demeurer parfaitement limpide. On porte le ballon au bain d'huile à 120° pendant deux heures et on élimine le méthanol sous vide. Le méthylate de sodium reste au fond du ballon sous forme d'un solide blanc hydroscopique, qui peut-être conservé dans l'éther de pétrole anhydre.

b) L'o - hydroxyacétophénone.



$C_8 H_8 O_2$ P.M. = 136

Nous avons simplement rectifié sous vide à la colonne de Vigreux l'o-hydroxyacétophénone du commerce.

La plus grande partie du produit a distillé à 108°, sous 17mm.

Son indice de réfraction à 20°, mesuré au réfractomètre O.P.L. est de 1,558.

HEILBRON (94) indique : $E_{17\ mm} = 106°\ C$

$n_0^{21} = 1,558$

c) L'oxalate neutre d'éthyl :

$$\begin{matrix} C\ O\ O\ C_2 H_5 \\ | \\ C\ O\ O\ C_2 H_5 \end{matrix}$$

Nous avons utilisé un produit commercial pur.

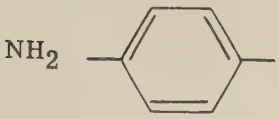
d) Chlorure de thionyle : $SOCl_2$

Nous l'utilisons lors de la chloruration après l'avoir préalablement redistillé.

$E_{760} = 79°$.

e) Les amines :

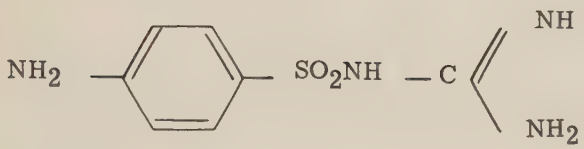
Sulfanilamide



P.M. = 172

$C_6 H_8 O_2 N_2 S$

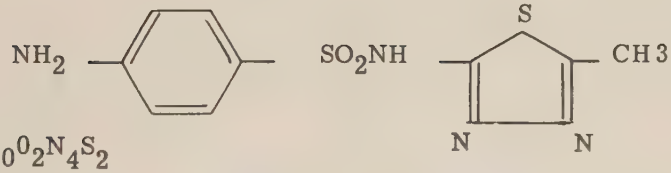
Sulfaguanidine



P.M. = 214

$C_7 H_{10} O_2 N_4 S$

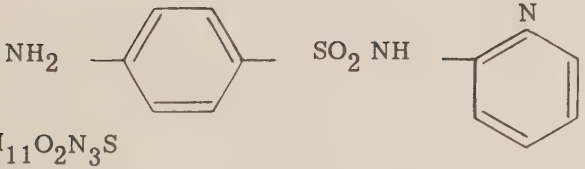
Sulfaméthizole



P.M. = 270

$C_9H_{10}O_2N_4S_2$

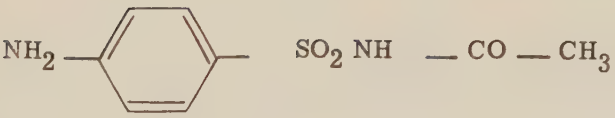
Sulfapyridine



P.M. = 249

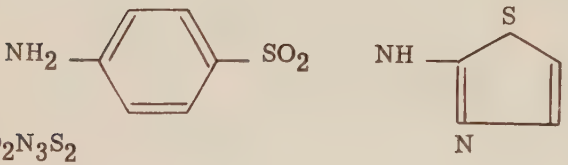
$C_{11}H_{11}O_2N_3S$

Sulfacétamide



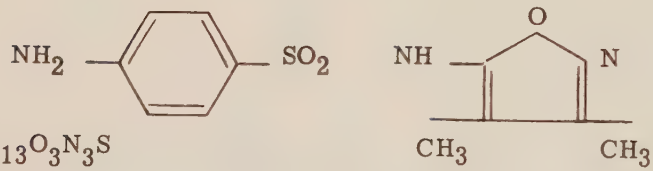
$C_8 H_{10} O_3 N_2 S$ P.M.=214

Sulfathiazol



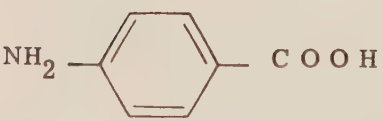
$C_9H_9O_2N_3S_2$ P.M.=255

Sulfisoxazole



$C_{11}H_{13}O_3N_3S$ P.M. = 267

Acide para amino benzoïque

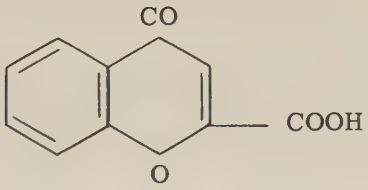


$C_7H_7O_2N$ P.M. = 137

Les sulfamides sont des produits du commerce d'excellente qualité . Nous les avons utilisés sans traitement après avoir vérifié leur point de fusion.

II - PREPARATION DE L'ACIDE CHROMONE CARBOXYLIQUE .

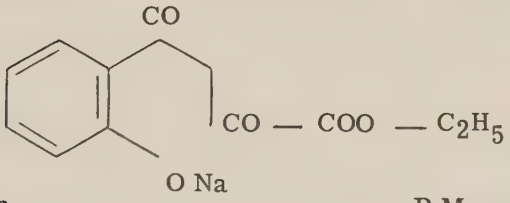
a) Formule :



$C_{10}\ H_6\ O_4$ P.M. = 190

b) Technique choisie :

1°) Préparation de l'ester o-benzolylpyruvique (forme sodique)



$C_{12}\ H_{10}\ O_5\ Na$ P.M. = 257

Nous avons repris la technique précédemment utilisée au Laboratoire par MM. JOLLAND et NIVIERE, légèrement modifiée afin d'obtenir de meilleurs rendements.

- Le méthylate de sodium précédemment obtenu est mis en suspension dans 500 ml d'éther de pétrole à froid. L'opération est faite dans le ballon à 3 cols ayant servi à sa préparation.
- Nous ajoutons alors goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome durant une demi-heure environ le mélange suivant :

- o-Hydroxyacétophénone	30,6 gr (0,22 mole)
- oxalate neutre d'ethyl	36 gr (0,24 mole)
- ether de pétrole	30 ml

- Nous obtenons instantanément un précipité jaune clair.
- Nous laisserons alors en contact pendant 2 heures en agitant pour éviter la prise en masse.

- On filtre sur büchner et on lave le précipité à l'éther de pétrole. On recueille un produit jaune clair qu'on porte à l'étuve à 40° pour le sécher. Poids obtenu = 80 gr.
  Il fond à 210 - 212 °.

Remarques : En procédant à chaud comme dans la littérature, nous obtenons un produit de coloration beaucoup plus foncé et moins abondant.

En remplaçant l'éther de pétrole anhydre par l'hexane ou le pentane on obtient dans le premier cas un produit noir, dans le second cas un produit jaune-vert.

2°) Cyclisation :

Dans un ballon à 3 tubulures, on introduit :

- La poudre jaune ainsi obtenue après déssication à l'étuve (80°)
- et on ajoute : de l'acide acétique pure = 500 ml
  de l'acide chlorhydrique N = 120 ml

On porte le ballon dans un bain d'huile à 120° pendant une heure en agitant constamment avec un agitateur en verre.

- On laisse reposer une nuit et on recueille le lendemain des cristaux jaunes orangés,
- On évapore la majeure partie du liquide à l'évaporateur rotatif et on filtre sur büchner.
- Les cristaux recueillis sont lavés à l'eau acétique à 10 % (250 ml) pour dissoudre le chlorure de sodium.
- Il reste alors un produit blanc cotoneux qu'on sèche à l'étuve à 80° C.
  Poids obtenu = 18 gr.

Les eaux mères sont concentrées sous vide à l'évaporateur rotatif, on filtre sur verre fritté n° 2 et on lave également à l'eau acétique à 10 %. On recueille une quantité supplémentaire d'acide brut :

Poids obtenu = 6 gr.

Remarques :

Après évaporation des 2/3 de la liqueur, il est important de bien laisser refroidir, sinon il y a baisse de rendement.

Le produit étant assez pur, il n'est pas nécessaire de le recristalliser dans le dioxanne ou dans le mélange éthanol-acide acétique, comme l'indique la littérature.

Les quantités d'acide acétique et chlorhydrique sont diminuées par rapport aux auteurs précédents. Nous avons pu, dans certaines opérations obtenir jusqu'à 30 gr. d'acide chromone carboxylique, ce qui a porté le rendement total de 71 % à plus de 80 %.

- Point de fusion = 257 - 59° pour la première fraction
  = 260 - 61° pour le produit obtenu à partir des eaux mères.

Littérature :

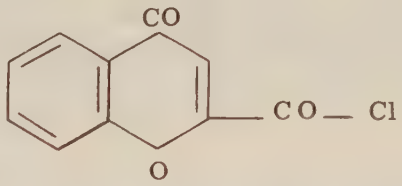
HEYWANG (39) = 252 avec décomposition
ZAGOREVSKII (81) = 251 - 252 avec décomposition
SCHMUTZ (67) = 256 - 263 avec décomposition
DE VRIES (32) = 256 - 259 avec décomposition.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	63,16	63,21
H	3,16	3,28

III - PREPARATION DU CHLORURE D'ACIDE CHROMONE CARBOXYLIQUE-2 .

a) Formule :



$C_{10} H_5 O_3 Cl$ P.M. = 208,5

b) Technique choisie :

- La littérature donne plusieurs méthodes : nous les avons essayées et nous avons choisi la suivante qui nous a donné les meilleurs résultats.
- Nous introduisons dans un ballon à col rodé 19 grammes d'acide chromone - carboxylique - 2 (0,10 mole).

  Nous y ajoutons : chlorure de thionyle : 20 ml
  dichlore 1 - 2 éthane : 40 ml
- L'opération est mise en route le soir et l'ébullition à reflux est aussitôt déclenchée pendant 30 à 60 minutes à l'aide d'un chauffe ballon.
- Le lendemain on la reprend pendant 6 heures jusqu'à dissolution complète de l'acide (liquide orange) et on la poursuit encore une heure.
- On élimine l'excès de réactif et le solvant à l'évaporateur rotatif, on lave au dichlore 1-2 éthane deux à trois fois en employant 125 ml de liquide, puis on filtre sur büchner en entrainant l'acide à l'éther de pétrole anhydre (200 ml).
- On recueille ainsi : 17 gr de chlorure d'acide sec de couleur jaune gris.

Point de fusion : 90° - 92°
Rendement : 81 %

Littérature :
ZAGOREVSKII (81) = 105,5 - 106,5°
DE VRIES (32) = 105 - 106°

Remarques :

- l'évaporation à l'évaporateur rotatif est faite sous vide au bain d'eau à 50°.

- le dichlore 1-2 éthane peut être avantageusement remplacé par l'hexane lors du lavage et de l'entrainement de l'excès de chlorure de thionyle mais non par l'éther de pétrole anhydre.
- Il faut employer un excès de chlorure thionyle :

  Pour une molécule d'acide, il faudra au moins 5 molécules de chlorure de thionyle,

  Le chlorure d'acide obtenu était très propre, on ne le lavera pas au benzène - comme le préconise la littérature.

  La chlorure d'acide chromone - carboxylique -2 est un produit très fragile dont la conservation est impossible : il se transforme de nouveau lentement en acide.

Autres modes de chloruration :

Nous avons essayé d'autres modes de chloruration que nous n'avons pas retenus. Il s'agit essentiellement d'opérations sans solvant dans lesquelles on met en contact :

Chlorure de thionyle = 20 ml
Acide chromone - carboxylique - 2 = 5 grammes.

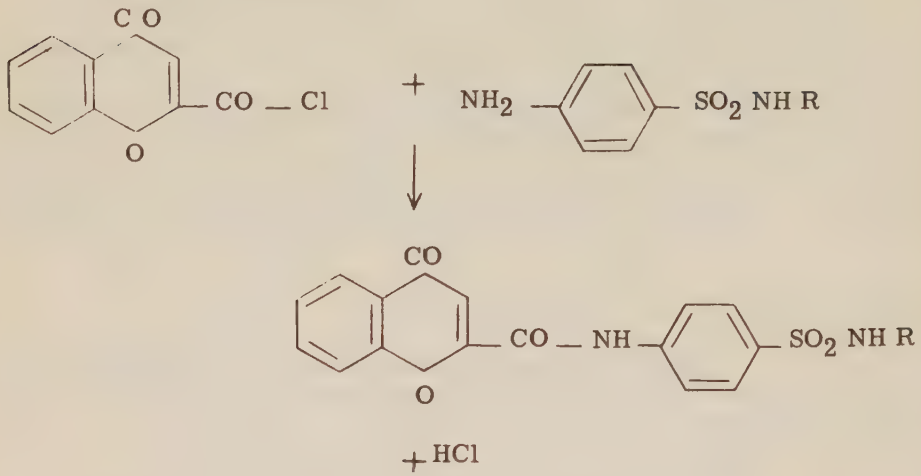
Le mélange est agité puis chauffé à reflux pendant 2 à 3 heures. Après évaporation de la majorité du solvant et filtration, il reste un chlorure d'acide gris foncé ou violet noir selon le temps de chauffage. De plus le point de fusion en est très bas (86°).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	57,55	56,39
H	2,40	2,46
Cl	17,02	17,04

IV - PREPARATION DES AMIDES .

a) Méthode générale :



Il était nécessaire pour pouvoir effectuer dans les meilleures conditions la condensation du sulfamide avec le chlorure d'acide chromone - carboxylique - 2, de trouver un solvant neutre pouvant dissoudre parfaitement ces deux produits.

Nous avons successivement essayé : le Benzène,
la pyridine,
l'acétone.

1) Le benzène :

Il n'a donné que des résultats peu satisfaisants, le sulfamide ainsi que le chlorure n'étant dissous qu'en de faibles proportions.

2) La pyridine :

Le chlorure d'acide se solubilise mais noircit. La chromone carbonamide obtenu est de mauvaise qualité.

3) L'acétone :

Elle a donné d'excellents résultats et a été retenue.

- Nous avons dissous dans l'Acétone le chlorure d'acide et le sulfamide séparément ; pour ce dernier nous avons noté qu'à poids égal, la quantité d'acétone variait d'un sulfamide à l'autre pour obtenir une dissolution complète.

- Nous les avons mis en contact en faisant couler la solution de chlorure d'acide goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à Brome dans la solution de sulfamide.

- Nous avons alors obtenu un précipité blanc, et pour compléter la réaction nous avons porté le mélange à ébullition à reflux pendant une heure.

  Après une nuit nous avons filtré sur büchner.

  Le précipité a été porté à l'étuve à 40° jusqu'à dessiccation complète, puis placé au dessicateur sous vide.

b) Recristallisation :

- Nous avons effectué de nombreux essais, les chromones carbonamides obtenues étant pratiquement insolubles dans les solvants usuels.

- Les mélanges suivants nous ont donné quelques résultats :

  1) Pyridine - eau
  2) Acétone - eau - alcool
  3) Dimetylformamide - eau

Le premier donne des rendements médiocres et l'amide reste imprégné de pyridine.

Le second a l'avantage de dissoudre l'excès de sulfamide grâce à l'acétone et le chlorhydrate éventuel de sulfamide grâce à l'eau.

Mais le rendement reste médiocre.

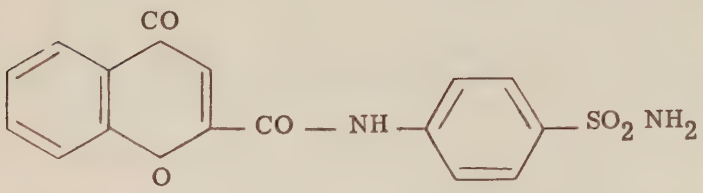
Le troisième a été retenu ; il permet de récupérer la plus grande partie des chromones - carbonamides.

Cependant les proportions du mélange DMF - eau variaient selon l'amide. Dans tous les cas nous sommes parvenus à obtenir des chromones - carbonamides cristallisées et blanches.

V - AMIDES PREPAREES :

A - N Sulfanilamide chromone carbonamide - 2 ou chromone n° 8.

1) Formule :



C_{16} H_{12} O_5 N_2 S P.M. = 344

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange des deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique 2.. 4,2gr (0,02 moles)
acétone anhydre ..... 50 ml

b) Sulfanilamide ..... 3,44 g. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 20 ml .

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant 30 minutes.
- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous recueillons sur verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 6 gr de N Sulfamido chromone carbonamide 2 brut.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

- Diméthylformamide = 130 ml
Eau = 90 ml

Nous avons trouvé 4,5 gr. d'amide recristallisée.

4) Point de fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique. Nous avons trouvé : 280°.

5) Rendement en produit brut :

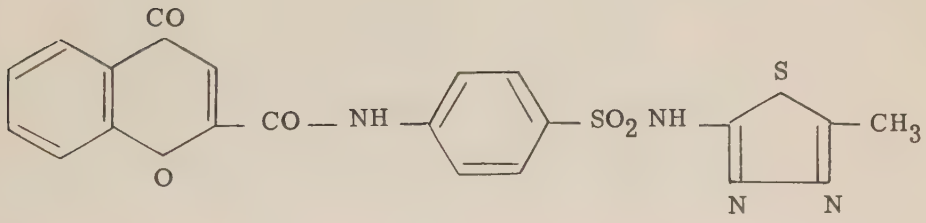
Il est de 87 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	55,8	55,92
H	3,4	3,62
N	8,12	8,14
S	9,30	9,25

B - N Sulfamethizol chromone carbonamide 2 ou chromone n° 9.

1) Formule :



$C_{19}\ H_{14}\ O_5\ N_4\ S_2$ P.M. = 442

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange des deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique-2 ... 4,2 gr. .. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml

b) Sulfaméthizole ..... 5,4 gr. .. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 200 ml

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant 30 minutes.
- Nous avons porté à ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous recueillons sur verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 7 gr de N Sulfaméthizol chromone carbonamide 2.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 120 ml
Eau = 80 ml

Nous avons trouvé 3 gr. d'amide.

4) Point de Fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique.
Nous avons trouvé : 310° - 315°.

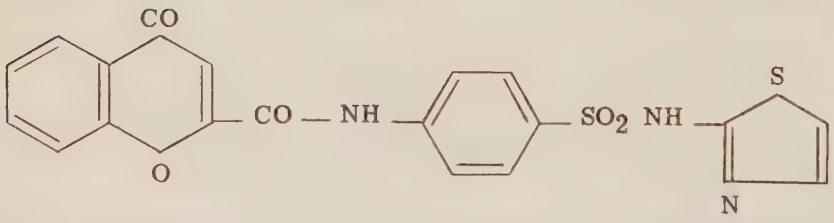
5) Rendement en produit brut :

Il est de 79 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	51,5	51,74
H	3,1	3,18
N	12,66	12,37
S	14,47	14,37

C - N Sulfathiazol chromone carbonamide-2 ou chromone n° 3.



$C_{19}\ H_{13}\ O_5\ N_3\ S_2$ P.M. = 427

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique 2 .. 4,2 gr (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml

Sulfathiazole ..... 5,10gr (0,02 moles)
Acétone anhydre 350ml

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.
- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous recueillons sur verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 7 gr. de N Sulfathiazol chromone carbonamide 2.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 100 ml
Eau = 60 ml

Nous avons trouvé = 3 gr d'amide recristallisé.

4) Point de fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique.
Nous avons trouvé : 288° - 290°.

5) Rendement en produit brut :

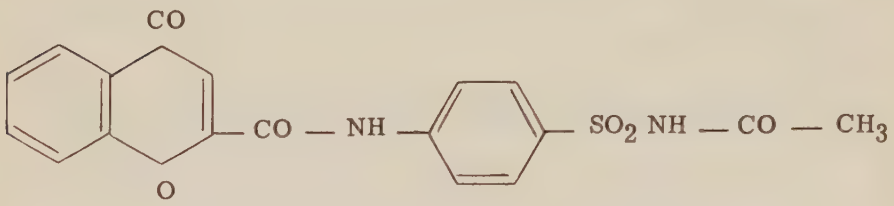
Il est de 82 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	53,3	53,59
H	3,0	3,17
N	9,83	9,80
S	14,98	14,75

D - N Sulfacétamide chromone ou chromone n° 4.

1) Formule :



$C_{18}\ H_{14}\ O_6\ N_2\ S$ P.M. = 386

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique 2 .. 4,2 gr (0,02 moles)
Acétone anhydre .... 50 ml

b) Sulfacétamide ..... 4,28 gr(0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 200 ml

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.
- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous avons recueilli sur verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° C et nous avons obtenu : 4,25 gr de N Sulfacétamide chromone.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 47 ml
Eau = 33 ml

Nous avons trouvé = 3,5 gr d'amide recristallisée.

4) Point de fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique.
Nous avons trouvé : 271° - 272°.

5) Rendement du produit brut :

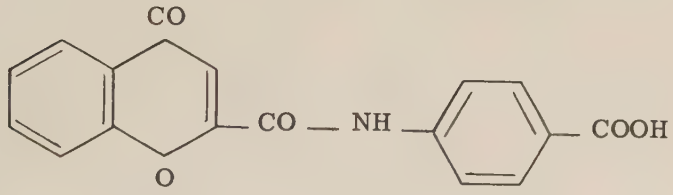
Il est de 55 % calculé sur le chlorure d'acide

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	55,9	55,92
H	3,6	3,62
N	7,25	7,28
S	8,29	8,25

E - N Para amino benzoïque chromone carbonamide-2 ou chromone n° 5

1) Formule :



$C_{17}\ H_{11}\ O_5\ N$ P.M. = 309

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique 2... 4,2 gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml.

b) Acide para amino benzoïque (P.A.B.).... 2,74 gr. (0,02moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml.

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.
- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous avons recueilli sur verre fritté n° 3. Nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 4,5 gr de N Para amino benzoïque chromone carbonamide-2.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 80 ml
Eau = 30 ml

Nous avons trouvé = 2 gr d'amide recristallisée.

4) Point de fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique. Nous avons trouvé 330°.

5) Rendement en produit brut :

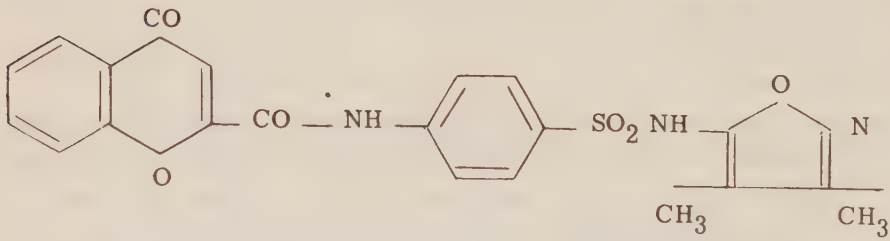
Il est de 73 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	66,0	65,68
H	3,5	3,46
N	4,53	4,55
S		

F - N Sulfisoxazole chromone carbonamide-2 ou chromone n° 6.

1) Formule :



$C_{21}H_{17}O_6N_3S$

P.M = 439

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique-2... 4,2 gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml.

b) Sulfisoxazole ..... 5,34gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 60 ml.

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.
- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures , puis après un contact d'une nuit, nous recueillons sur verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 2,5 gr. de N Sulfisoxazole chromone carbonamide-2.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 35 ml
Eau = 25 ml

Nous avons trouvé = 2 gr d'amide recristallisée.

4) Point de fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique.
Nous avons trouvé : 279° - 280°.

5) Rendement en produit brut :

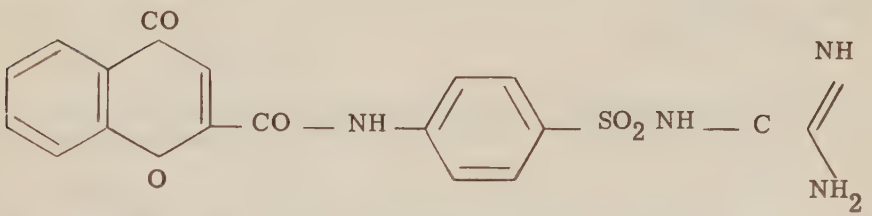
Il est de 38 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	56,2	57,6
H	3,9	4,04
N	9,84	10,21
S	7,49	7,34

G - N Sulfamido guanidyl chromone carbonamide-2 ou chromone n° 7.

1) Formule :



$C_{17}\ H_{14}\ O_5\ N_4\ S$ P.M. = 386

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique 2.. 4,2 gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml.

b) Sulfaguanidine ..... 4,28gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 200 ml.

- La sulfaguanidine insoluble à froid est en partie soluble à l'ébullition.
- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.
- Nous avons porté à ébullition à reflux pendant quatre heures, puis après un contact d'une nuit, nous recueillons le précipité sur verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 4,5 gr de N Sulfamido guanidyl chromone carbonamide 2.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 60 ml
Eau = 40 ml

Nous avons trouvé = 2 gr d'amide recristallisée.

4) Point de fusion :

Nous l'avons recherché à l'aide du bloc Maquenne électrique.
Nous avons trouvé : 208° - 210° .

5) Rendement en produit brut :

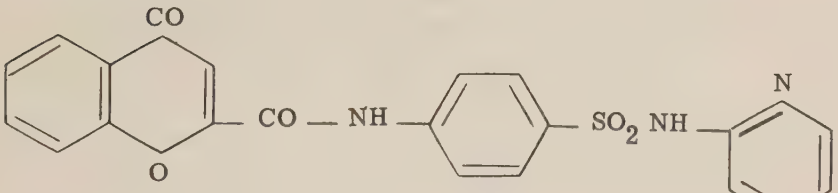
Il est de 60 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	52,8	50,41
H	3,6	3,99
N	14,5	14,17
S	8,29	8,19

H - N Sulfamido pyridine chromone carbonamide-2 ou chromone n° 1.

1) Formule :



$C_{21}H_{15}O_5N_3S$ P.M. = 421

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique .. 4,2 gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml.

b) Sulfapyridine ..... 4,98gr. (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 250 ml.

- Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.
- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous avons recueilli sur

verre fritté n° 3, nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 6,5 gr. de N Sulfamido pyridine chromone carbonamide.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 100 ml
Eau ..... = 50 ml

Nous avons trouvé 3 gr d'amide recristallisée.

4) Point de fusion :

Nous l'avons déterminé à l'aide du bloc Maquenne électrique. Nous avons trouvé : 290° - 291°.

5) Rendement en produit brut :

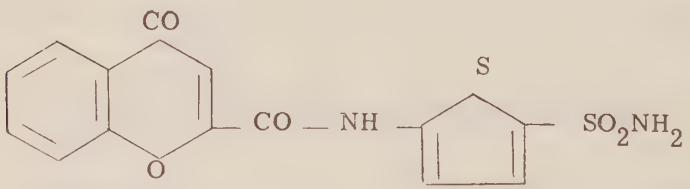
Il est de 77 % calculé sur le chlorure d'acide.

6) Analyses :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	59,8	59,08
H	3,5	3,69
N	9,97	9,94
S	7,60	7,60

I - N Sulfamido thiodiazole chromone carbonamide 2 ou chromone n° 2.

1) Formule :



$C_{12}H_8O_5N_4S_2$ P.M. = 352

Nous avons utilisé l'acétazolamide désacétylé par hydrolyse en milieu alcalin.

2) Préparation :

Elle est réalisée par le mélange de deux solutions :

a) Chlorure d'acide chromone carboxylique .. 4,2 gr (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 50 ml.

b) Sulfamido amino 2 thiodiazole ..... 3,6 gr (0,02 moles)
Acétone anhydre ..... 200 ml

- Le Sulfamido 5 amido 2 thiodiazole étant insoluble dans l'acétone anhydre, même à chaud, nous l'avons donc mis en suspension.

  Nous avons versé à l'aide d'une ampoule à Brome la solution a) dans la solution b) goutte à goutte et pendant trente minutes.

- Nous avons porté à l'ébullition à reflux pendant deux heures, puis après un contact d'une nuit, nous avons recueilli sur verre fritté n° 3. Nous avons séché à l'étuve à 40° et nous avons obtenu : 3,5 gr. d'un produit de teinte marron.

3) Recristallisation :

Nous l'avons réalisée dans le mélange :

Diméthylformamide = 30 ml
Eau = 20 ml

Nous n'avons malheureusement récupéré qu'une quantité négligeable de produit blanc cristallisé. Il nous a donc été impossible d'en pratiquer l'analyse.

4) Point de fusion :

Nous l'avons déterminé à l'aide du bloc Maquenne électrique.

Nous avons trouvé : 290° - 292°.

5) Rendement en produit brut :

Il est de 51 % calculé sur le chlorure d'acide.

VI - METHODE ANALYTIQUE .

Nous exposerons très sommairement celles-ci qui sont toutes parfaitement classiques, nous n'avons apporté que des modifications de détail.

a) Point de fusion :

Nous avons utilisé le banc chauffant de Kofler pour les mésures faites sur les produits bruts ou pour les substances isolées en cours de préparation. Sur les produits purifiés et terminés nous avons mesuré le point de fusion au bloc Maquenne électrique.

b) Dosage du carbone et de l'hydrogène :

Ces déterminations ont été faites par le Service Central de Micro analyse du Centre National de la Recherche Scientifique. (1)

c) Dosage de l'azote :

Nous avons employé la méthode classique de KJELDAHL (46) pour la détermination de l'azote dans les substances organiques. Une prise d'essai de la substance à doser voisine de 100 mg et une petite pincée de catalyseur de minéralisation type Prolabo sont introduites dans un matras dans lequel on verse 5 ml d'acide sulfurique concentré. Le matras est déposé sur une grille à minéralisation jusqu'à obtention d'un liquide incolore. Après refroidissement complet, le contenu du matras est dilué au quart, puis transvasé dans un appareil à entraînement, type Parnass-Wagner. Il est alors neutralisé par la soude en présence de phénol-phtaléine : l'ammoniac libéré est entraîné par la vapeur d'eau que l'on condense ensuite et que l'on reçoit directement dans 10 ml d'une solution d'acide borique à 40 g par litre additionnée de 1 % d'indicateur Duplex répondant à la formule :

Vert de bromocrésol	0,47
Rouge de méthyle	0,30
Alcool à 95°	2,50 ml

Le dosage de l'ammoniaque est fait en cours d'entraînement en versant peu à peu une liqueur d'acide sulfurique 0,10 N. L'indicateur primitivement rouge, vire au vert en présence d'ammoniaque et l'addition d'acide sulfurique ramène la coloration au gris mauve.

La quantité d'acide versée est proportionnelle à la quantité d'ammoniaque recueillie. 1 ml d'acide sulfurique 0,10 N correspond à 1,4 mg d'azote.

(1) Nous remercions Monsieur le Directeur du Service de Microanalyse du C.N.R.S.

d) Dosage du soufre :

Nous avons utilisé la minéralisation oxydante dans une bombe au peroxyde de sodium à mise à feu électrique. Une prise d'essai de 500 mg environ de produit est introduite dans la bombe avec 1 gr. de chlorate de potassium finement pulvérisé et 15 g. de bioxyde de sodium. Pour faciliter l'opération, nous ajoutons encore 0,100 g d'acide benzoïque pur.

La bombe est fermée et agitée pour homogénéiser le contenu. Après mise à feu et refroidissement, la bombe ouverte est déposée dans le fond d'un bécher et recouverte d'eau ; lorsque tout l'excès de péroxyde est dissous, la bombe est retirée, lavée au jet de pissette. Le liquide du bécher est amené en milieu acide par addition d'acide chlorhydrique concentré, puis porté à l'ébullition ; on verse alors en excès une solution bouillante de chlorure de baryum à 10 p. cent. Le précipité de sulfate de baryum est recueilli et calciné avec les précautions habituelles.

VII - SPECTRES INFRA - ROUGES.

Les spectres infra-rouges des chromones-carbonamides que nous avons préparés ont été effectués sur un appareil Beckman I.R.8, linéaire en nombres d'ondes.

Nous avons examiné nos produits à l'état solide, en utilisant la technique de pastillage au bromure de potassium.

Les spectres que nous présentons sont d'une assez grande complexité, en raison du nombre considérable de bandes, dues à l'accumulation de plusieurs fonctions et de divers noyaux insaturés

De plus ces bandes se trouvent parfois déplacées par suite de la conjugaison du système et de l'association des molécules.

Malgré ces difficultés, nous avons essayé de retrouver les principales vibrations caractéristiques des groupements fonctionnels présents dans nos composés.

Pour cette interprétation, nous nous sommes référés aux ouvrages de L.J. BELLAMY (4) et de KOJI NAKANISHI (47).

INTERPRETATION DES SPECTRES

A - ETUDE DE LA REGION DE 4 000 à 2 000 cm^{-1} :

C'est la région des vibrations de valence ν (OH) et ν (NH), ainsi que des vibrations ν (CH).

Nos composés présentent plusieurs pics dans cette région, et cela n'a rien d'étonnant puisqu'ils contiennent à la fois une fonction amide secondaire et un groupement sulfonamide au acide carboxylique.

Le pic situé vers 3360 cm^{-1} revient de manière à peu près constante et semble caractériser la vibration ν (NH) du groupement -CO-NH-. D'autre part, un pic très faible, se présentant parfois sous forme d'un simple épaulement, se situe vers 3070 cm^{-1} et semble lié également à la vibration ν (NH) de la fonction carbonamide.

D'autres pics apparaissent dans certains spectres. Ainsi le composé VIII présente un pic assez net à 3260 cm^{-1} qui semble dû au NH_2 de la fonction sulfonamide libre.

Le composé VII , qui comporte un reste guanidine, présente plusieurs pics ou épaulements dans la région de 3 500 à 3200 cm^{-1}.

Quant aux dérivés V , outre les pics ν (NH) situés à 3 360 et 3 080 cm^{-1}, il présente entre 3 000 et 2 500 cm^{-1} un groupe de petites bandes caractérisant l'existence d'une fonction acide carboxylique libre.

B - ETUDE DE LA REGION DE 2 000 à 1 500 cm^{-1} :

C'est dans cette région que se situent les bandes d'absorption des groupements carbonyles.

Dans le cas de nos composés, l'identification de ces bandes se trouve compliquée par la superposition d'autres bandes dues aux vibrations ν (C = C) et ν (C = N) des noyaux aromatiques ou hétérocycliques.

Sur tous les spectres, on retrouve un pic situé vers 1690 cm^{-1} : ce pic peut être attribué au carbonyle pyronique du noyau chromone.

L'identification de la bande ν (C = O) du groupement carbonamide, dite " bande Amide I " nous a posé quelques problèmes.

En effet, il faut tenir compte à la fois de l'environnement du groupement amide et de l'état physique dans lequel on examine le composé.

A l'état solide, comme c'est le cas ici, la position des bandes " amide " peut se trouver déplacée vers des fréquences plus basses, en raison de la structure cristalline et de l'association des molécules.

Les ouvrages classiques s'accordent à situer la bande carbonyle des amides secondaires, examinés à l'état solide vers 1655cm^{-1} alors que sous forme libre (solution diluée), cette bande se situerait vers 1680 cm^{-1}.

Dans le cas de nos dérivés, on observe de manière constante vers 1640 cm^{-1} une assez large bande confirmant l'existence de l'enchaînement :

C = C - CO - NH - C = C

En effet, dans ce squelette, l'atome d'azote étant déjà conjugué avec l'une des doubles liaisons, l'effet mésomère de l'autre double liaison C = C peut se faire sentir sur le carbonyle, ce qui abaisse sa fréquence de vibration.

Ainsi le pic 1655 cm^{-1} se retrouve ici à 1640 cm^{-1}, fréquence anormalement basse pour un carbonyle.

Sur certains spectres, à cette bande " Amide I " se superposent d'autres bandes dues aux vibrations ν (C = C) ou ν (C = N) des noyaux : ces bandes sont particulièrement nombreuses dans le cas des substitutions du groupement sulfonamide par des hétérocycles azotés.

Enfin on remarque sur tous les spectres étudiés, la présence d'un pic situé à 1530 cm^{-1} , ce pic peut être rattaché avec certitude à la fonction amide ; il s'agit de la bande " Amide II " d'origine mixte : δ (NH) combiné à ν (C - N).

C - ETUDE DE LA REGION DE 1 500 à 650 cm^{-1} :

Cette région particulièrement difficile à interpréter , nous permet cependant de confirmer complètement la structure de nos molécules. On y découvre en effet un certain nombre de bandes intéressantes revenant régulièrement dans tous les spectres. Ainsi vers 1315 cm^{-1} et vers 1150 cm^{-1} on trouve 2 pics importants qui correspondraient respectivement aux vibrations asymétrique et symétrique du groupement SO_2 de la fonction sulfonamide.

D'autre part, vers 1130 cm^{-1} , on peut mettre en évidence un pic très voisin de la vibration ν_S (SO_2). Ce pic, d'après NIVIERE (61) , est dû probablement à la vibration du squelette = C - O - C = du cycle pyronique.

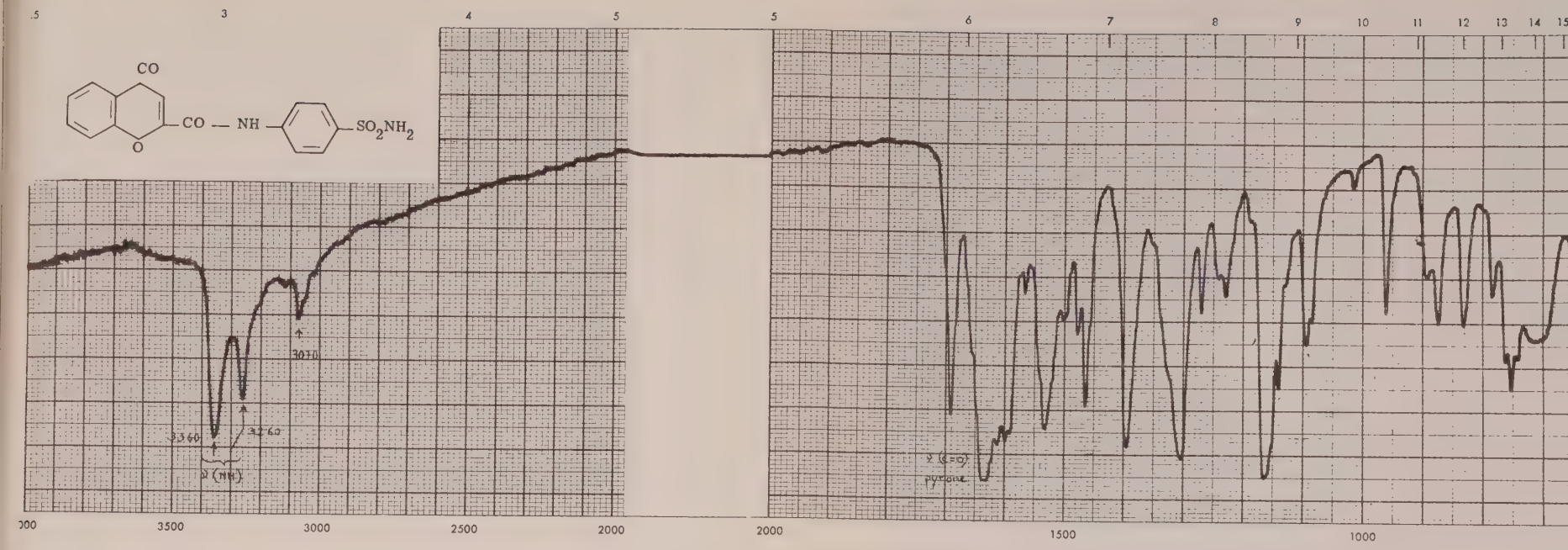
Enfin vers 1090 cm^{-1} revient régulièrement un pic, parfois dédoublé, qui pourrait bien correspondre aux déformations δ(CH) dans le plan des noyaux aromatiques.

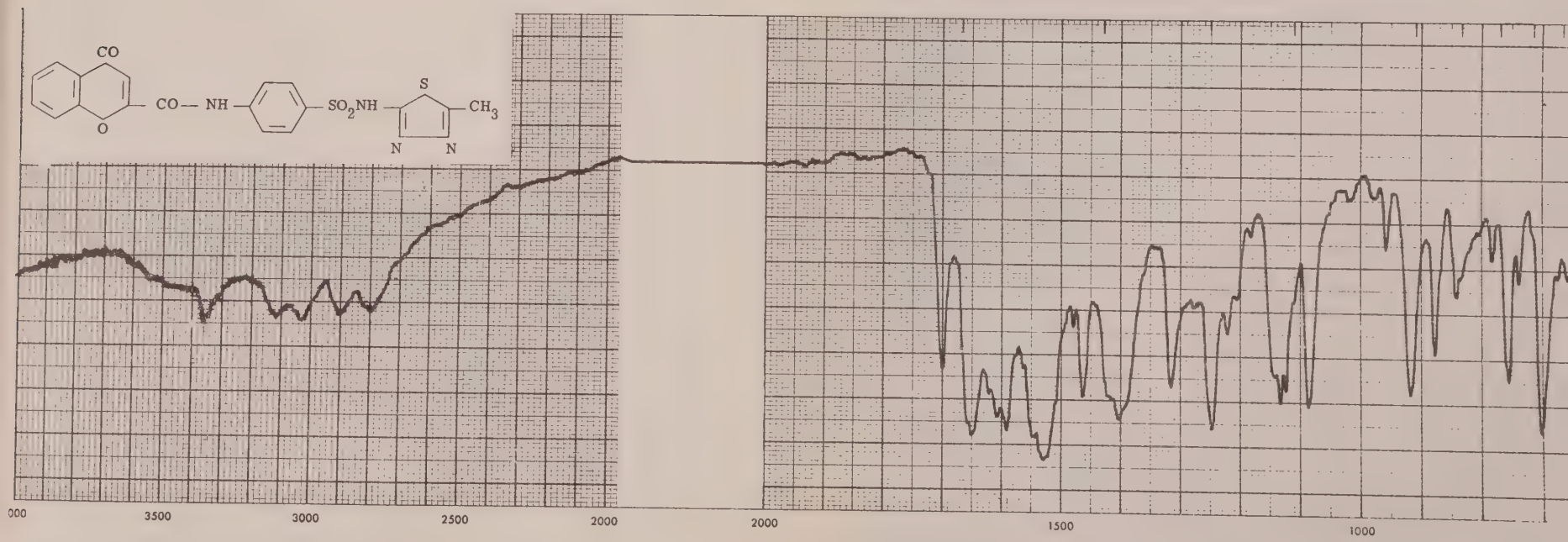
La région extrême des spectres, situées au-dessous de 1000 cm^{-1} met en évidence les vibrations de déformation δ (NH) et δ (CH) hors du plan.

La complexité des spectres ne nous permet pas de discerner les premières ; par contre, les vibrations δ (CH) nous permettent de confirmer la position des substituants sur les noyaux aromatiques.

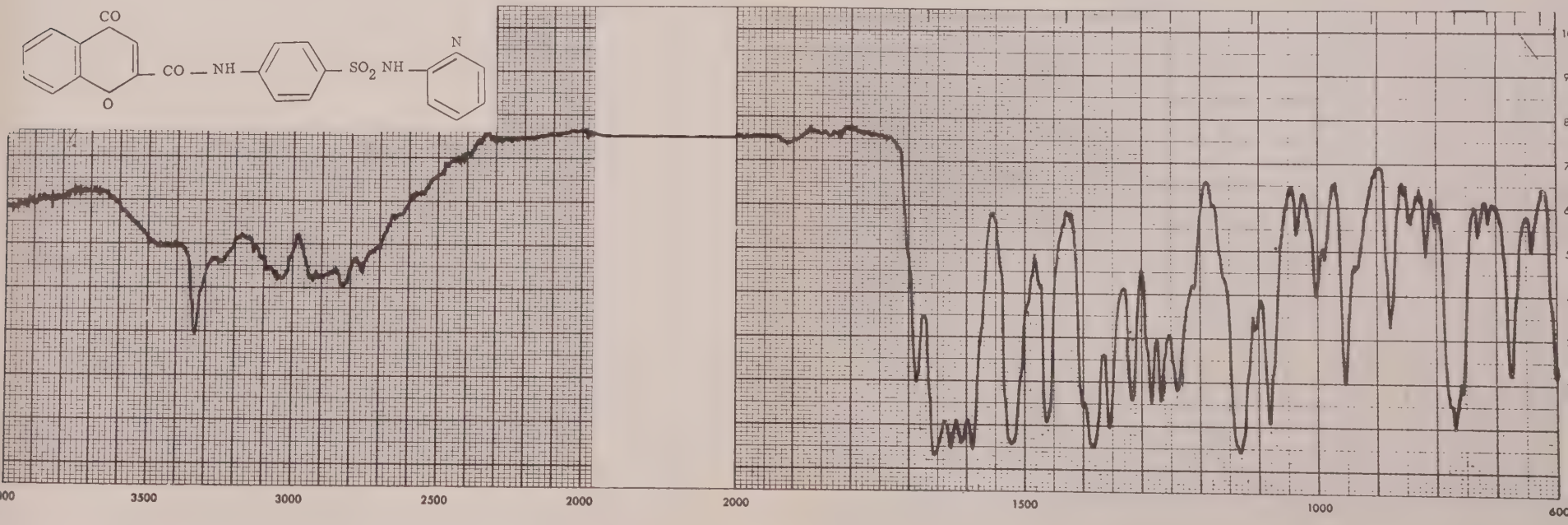
Le noyau benzénique de la chromone comporte 4 hydrogènes libres adjacents (substitution 1 - 2) et doit absorber entre 735 et 770 cm^{-1} ; dans tous nos composés on trouve un pic intense situé aux alentours de 750 cm^{-1}.

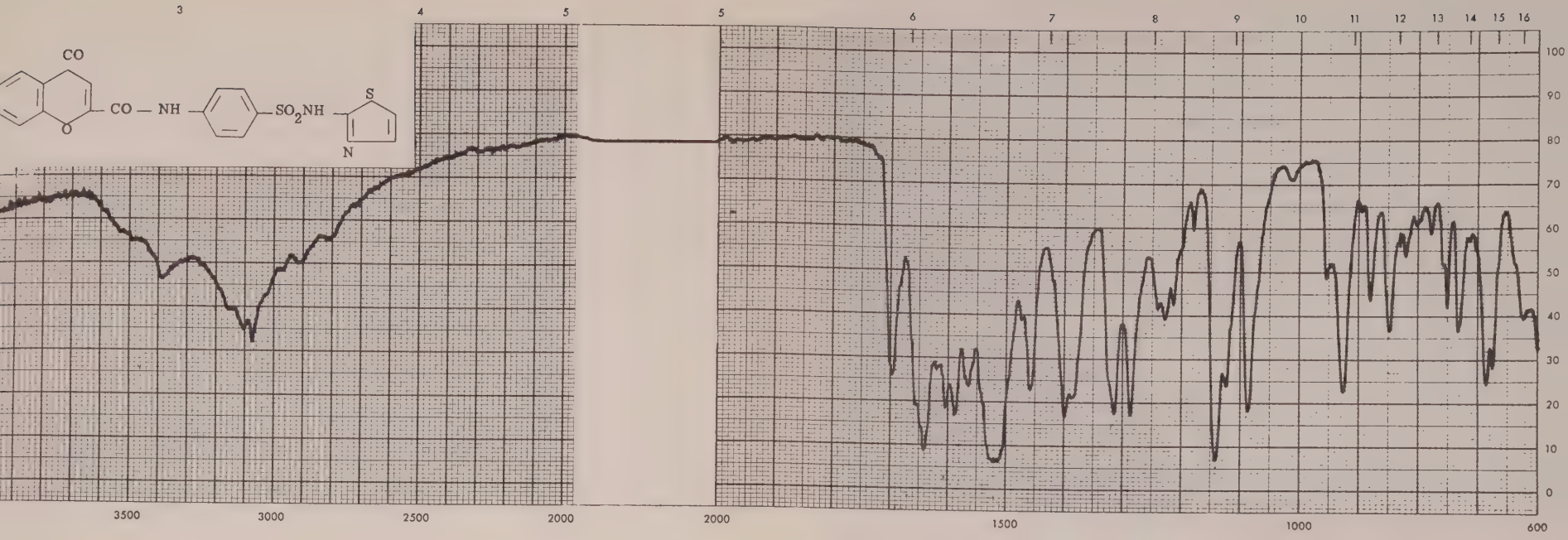
Par contre, le noyau benzénique porteur de la fonction sulfonamide ou du carboxyle, ne comporte que deux hydrogènes libres adjacents (substitution 1-4) ; il absorbe entre 800 et 860 cm^{-1}. Le pic retrouvé dans tous les spectres aux environs de 840 cm^{-1} confirme bien cette structure.

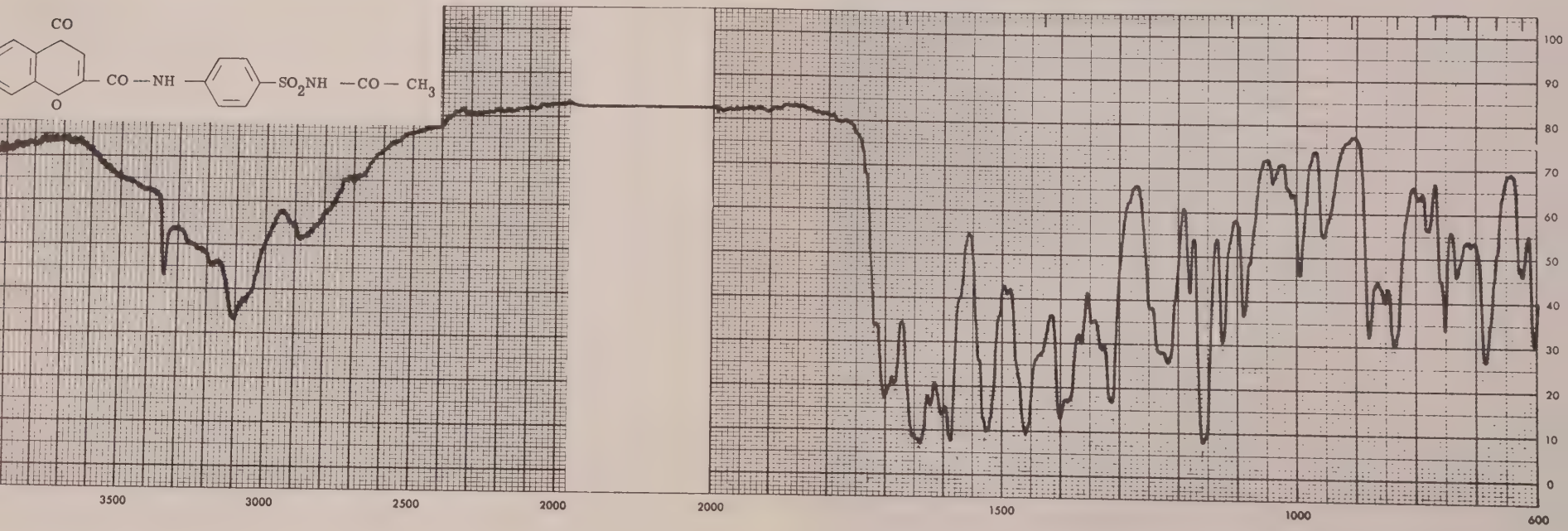

CO
CO — NH
SO2NH2
O
3360
3260
3070
ν (NH)
ν (C=O)
pyrone
3500
3000
2500
2000
1500
1000


CO
CO — NH
SO2NH
S
CH3
N
N
O
3500
3000
2500
2000
1500
1000

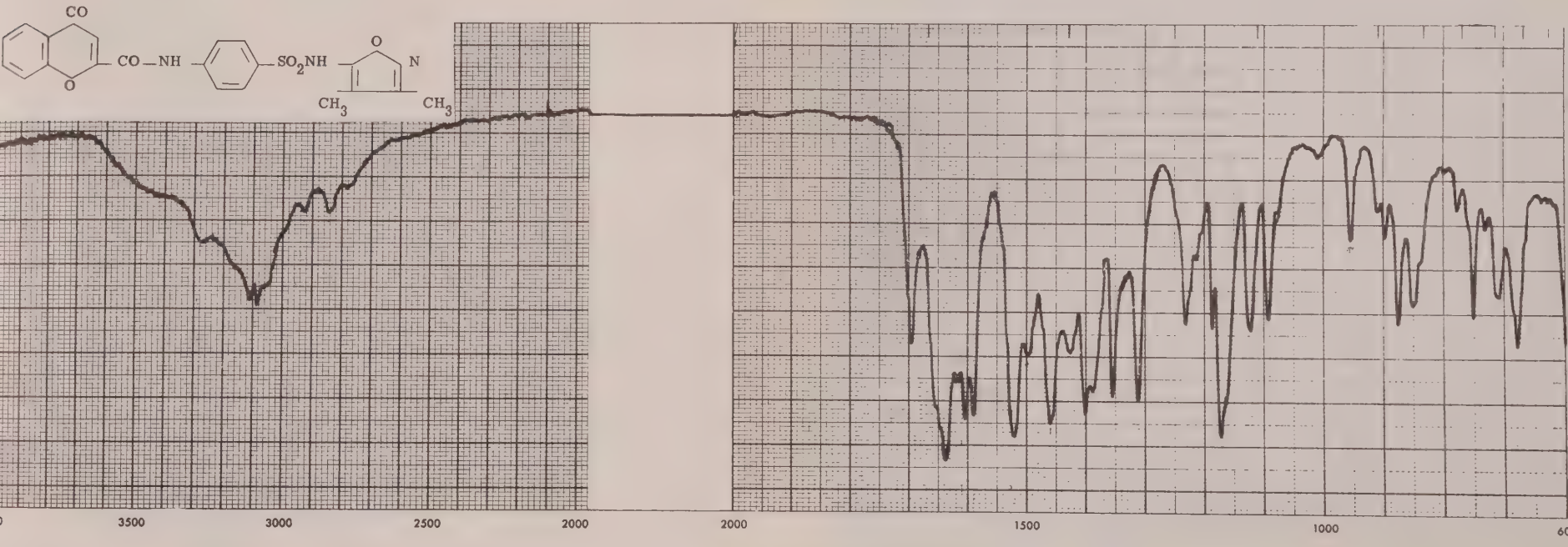
CO
CO — NH
SO2 NH — C
NH
NH2
O
5
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000
600


CO
CO — NH
SO2 NH
N
O
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000


CO
CO — NH
SO2NH
S
N
O
3
4
5
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000
600


CO
CO — NH
SO2NH
— CO — CH3
O
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000
600

3
4
5
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
CO
CO — NH
COOH
O
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000


CO
CO—NH
SO2NH
O
N
CH3
CH3
O
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000

VIII - VITESSE D'HYDROLYSE CHIMIQUE .

En vue d'établir un parallèle avec certaines propriétés pharmacologiques et en particulier avec l'activité analgésique périphérique, nous avons déterminé la vitesse d'hydrolyse chimique de nos amides en dosant le Sulfamide libéré.

a) Méthode générale :

Nous utiliserons la diazoréaction de MARSHALL (57) après avoir préalablement hydrolysé nos sulfamides chromones par la soude dans les proportions suivantes :

3.10^{-5} moles de sulfamides chromones pour 100 cc de NaOH $\frac{N}{10}$

Nous portons ensuite au bain-marie :
- dans un premier temps à 37°
- puis à ébullition.

A 37° nous prélèverons 1cc de solution aux temps : 0, 5 mn, 15 mn, 30 mn, 45 mn, 60 mn.

A E° nous prélèverons 1 cc de solution mais au temps :0, 10mn, 30 mn, 60 mn, 105 mn, 165 mn.

Et nous faisons sur le prélèvement de 1 cc la réactionde diazotation.

b) Réaction de diazotation :

Dissolution de chromone hydrolysée ..... 1 ml
nous ajoutons : acide trichloracétique à 15% ..... 2 ml
eau distillée ..... 7 ml
nitrite de sodium à 0, 1% ..... 1 ml
(frais)

Nous agitons et attendons 4 minutes et nous ajoutons :

sulfamate d'ammonium à 0, 5 % ..... 1 ml

Nous attendons 2 minutes (l'excès de nitrite est détruit)
Nous ajoutons alors 2 ml de solution alcoolique de N Naphtyl N diéthyl propylène diamine chlorhydrate à 0, 05 % (dans l'alcool à 95° C).
Nous refroidissons dans la glace.
Nous faisons la lecture au photomètre à 550 millimicrons.
Nous obtenons une solution violette très limpide.

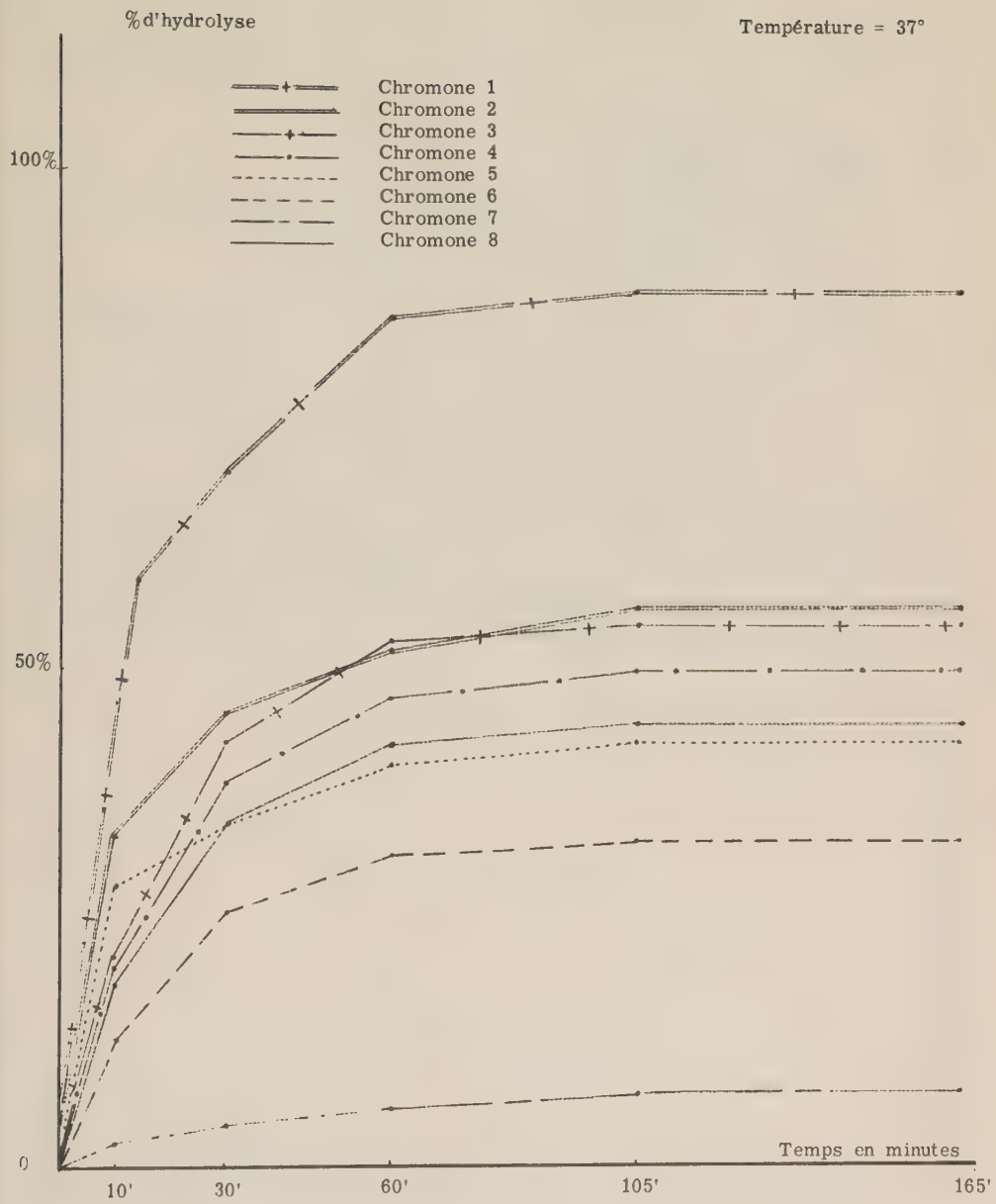
Remarques : La coloration donnée par une solution de :
- β Naphtol ..... 5 gr.
- Lessive de NaOH 50 cc
- Eau Q.S.P.....200 cc

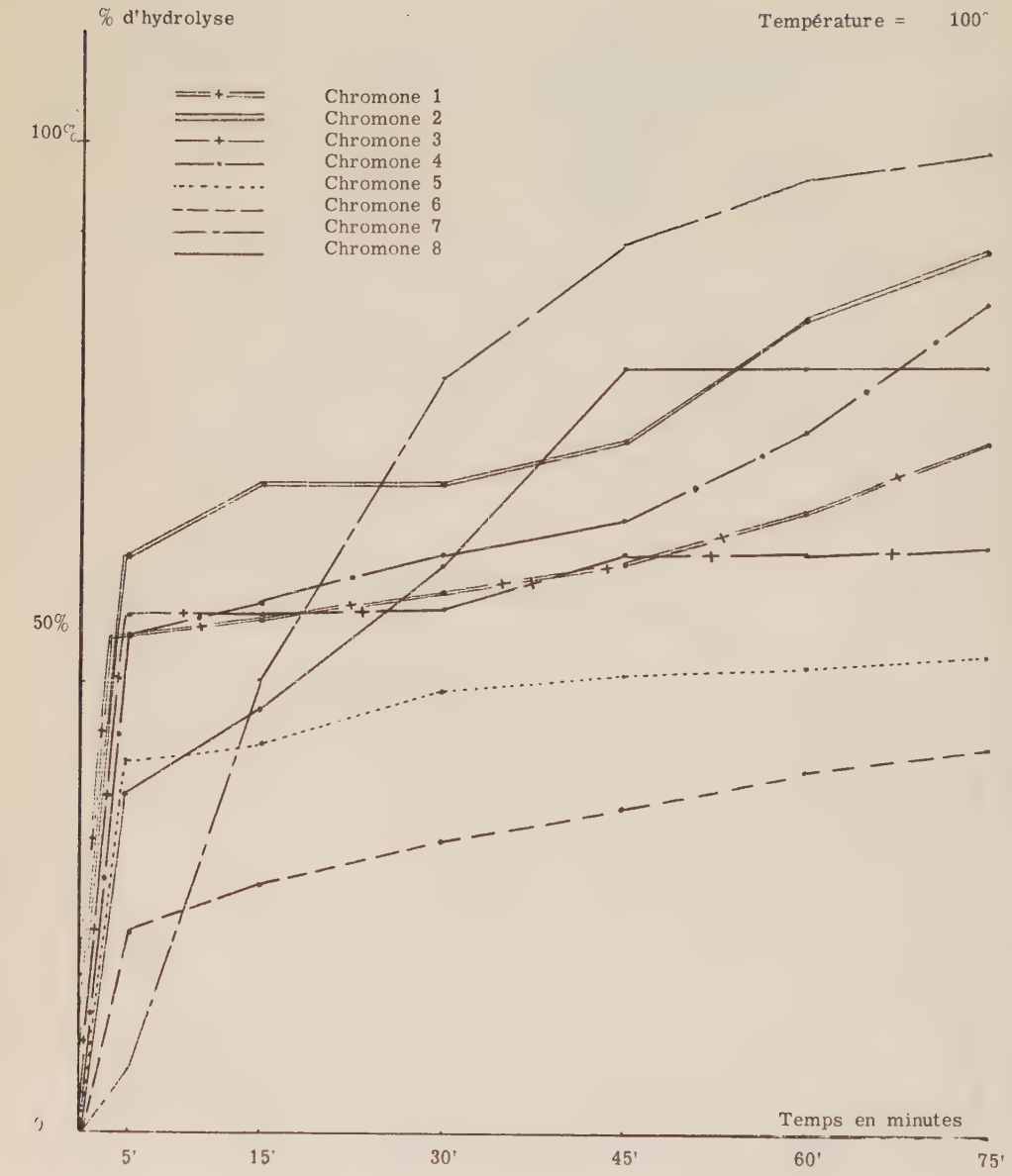
après 10 minutes donne un précipité ne pouvant donc être passé au colormètre.

- Le ganidan étant insoluble dans la NaOH $\frac{N}{10}$ et N à 37°, on choisira donc pour lui et lui seul les 100° (trop brutal pour les autres).

Résultats :

Ils sont consignés dans les courbes suivantes.


%d'hydrolyse
Température = 37°
Chromone 1
Chromone 2
Chromone 3
Chromone 4
Chromone 5
Chromone 6
Chromone 7
Chromone 8
100%
50%
0
Temps en minutes
10'
30'
60'
105'
165'


% d'hydrolyse
Température = 100°
Chromone 1
Chromone 2
Chromone 3
Chromone 4
Chromone 5
Chromone 6
Chromone 7
Chromone 8
100%
50%
0
Temps en minutes
5'
15'
30'
45'
60'
75'

(Deuxième Partie)

B - ETUDE PHARMACODYNAMIQUE EXPERIMENTALE

L'examen des propriétés pharmacodynamiques de nos chromones a été limité par les quantités des produits synthétisés. Nous avons recherché les propriétés analgésiques de toute la série en vue de comparer ces différentes chromones, puis sur l'une d'elle (chromone n° 8), synthétisée en quantité plus importante, nous avons entrepris une étude toxicologique-pharmacologique plus détaillée.

I - ACTIVITE ANALGESIQUE DES CHROMONES SYNTHETISEES .

Les travaux de nos Maîtres les Professeurs BASTIDE et TRONCHE (5) ayant attiré notre attention sur les propriétés analgésiques de quelques chromones, nous avons recherché l'activité analgésique des chromones que nous avions synthétisées.

Nous avons vérifié et comparé l'activité de nos différents dérivés à l'aide de deux tests propres à l'activité analgésique :

1) Test de Wolfe et Mac Donald

2) Test de Koster à l'acide acétique.

.1) Test de Wolfe et Mac Donald :

A - Principe de la méthode :(53 - 54)

Placée dans un récipient à 58°, une souris réagit au stimulus thermo-algésique en se léchant les pattes antérieures. Ce lèchement des pattes avant apparaît en moins de 10 secondes et se trouve d'autant moins précoce que l'animal est en état d'analgie plus poussé.

Chaque exposition de la souris au stimulus thermo-algésique est interrompue lorsque l'animal s'est léché ou dans le cas d'analgie, systématiquement après 20 secondes.

B - Protocole expérimental :

1°) Produits testés :

La drogue de référence est l'amidopyrine administrée per os à raison de 160 mg/kg. Les chromones dont on recherche l'effet analgésique ont été testées à des doses élevées (200 et 400 mg/kg par voie orale).

2°) Choix des animaux :

Nous avons utilisé pour chaque dose des souris albinos de sexe femelle groupées par lot de 24 animaux .

3°) Essais effectués :

Aux temps - 90 minutes et - 60 minutes on détermine la période moyenne au bout de laquelle une souris non traitée réagit au stimulus thermo-algésique en se léchant les pattes avant ; au temps t = 0, les souris reçoivent les médicaments à tester aux concentrations indiquées plus haut. La réexposition des souris est effectuée aux temps + 30 minutes puis toutes les 30 minutes pendant 4 heures.

Remarque : Tout animal qui ne réagit pas en 20 secondes est en état d'analgésie totale et il est retiré de la cuve chauffante.

4°) Expression des résultats :

Les résultats sont consignés dans les graphiques ci-joints (graphiques n° 1, 2, 3, 4) ; ces graphiques représentent le pourcentage d'élévation du seuil algogène, après ingestion de la drogue.

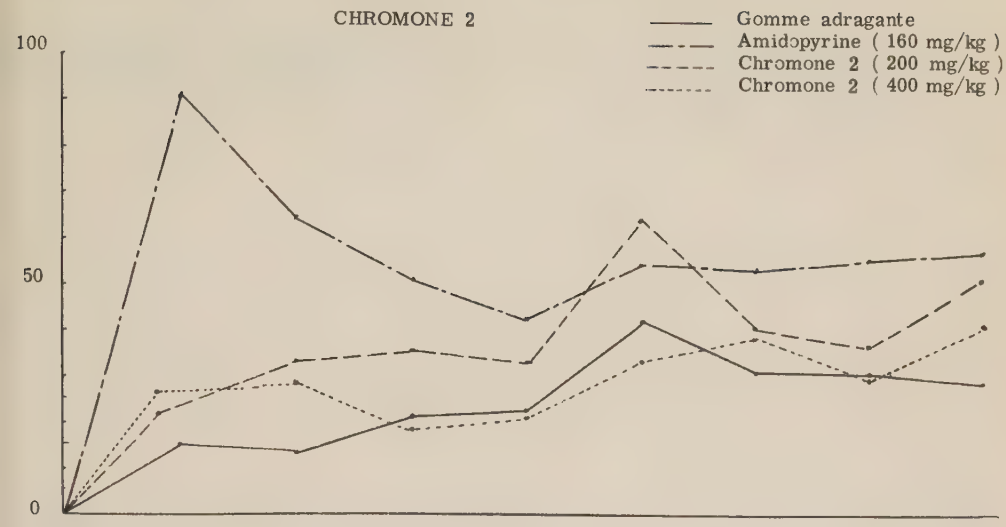
De l'analyse de ces résultats il ressort que la chromone n° 6 et, dans une moindre mesure, les chromones n° 7 et 2 présentent des propriétés analgésiques qui restent cependant difficiles à mettre en évidence, et dont l'activité analgésique reste bien inférieure à celle de la drogue de référence, l'amidopyrine.

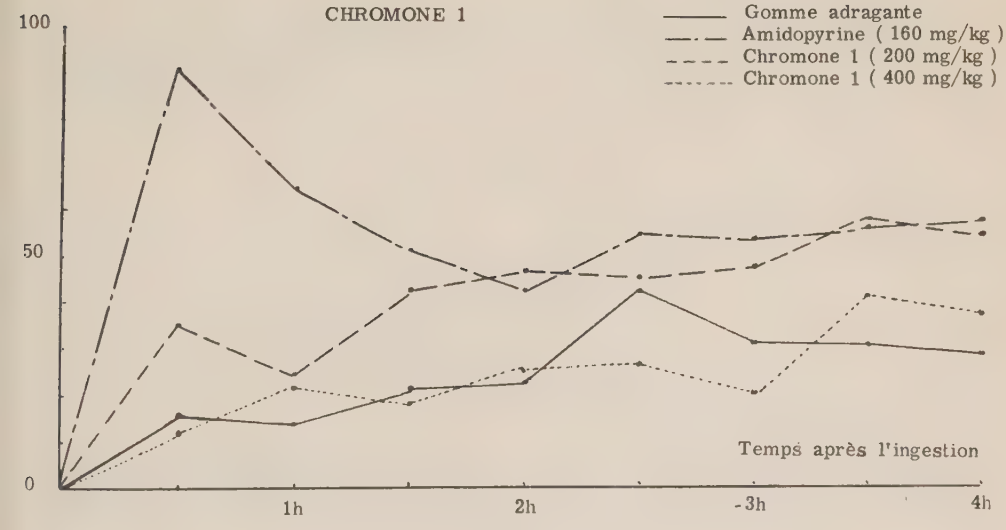
C - Conclusions :

En utilisant la technique du test de Woolfe et Mac Donald, les chromones 6 et dans une moindre mesure 7 et 2, administrées par voie orale à des doses de 200 et 400 mg/kg semblent présenter une activité analgésique périphérique cependant toujours plus faible que celle présentée par l'amidopyrine et parfois difficile à mettre en évidence par ce test.

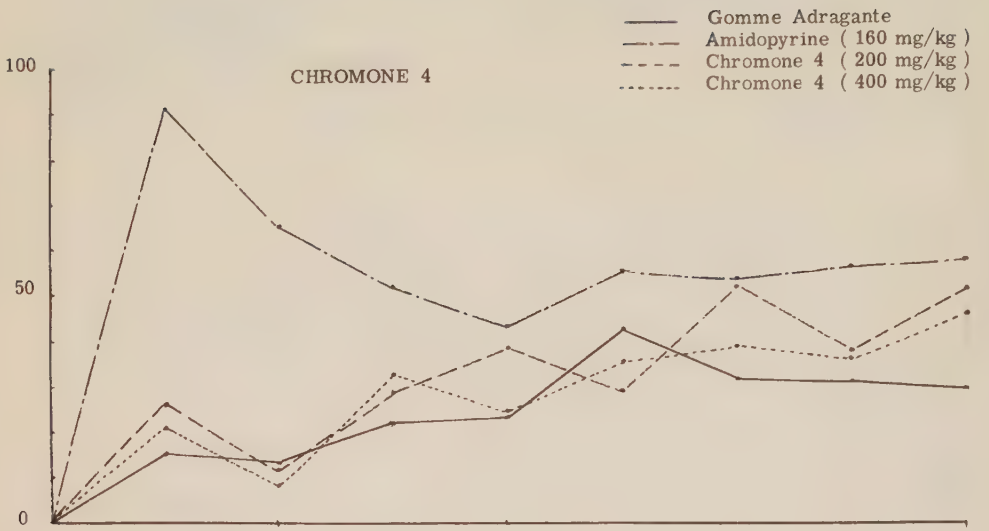
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

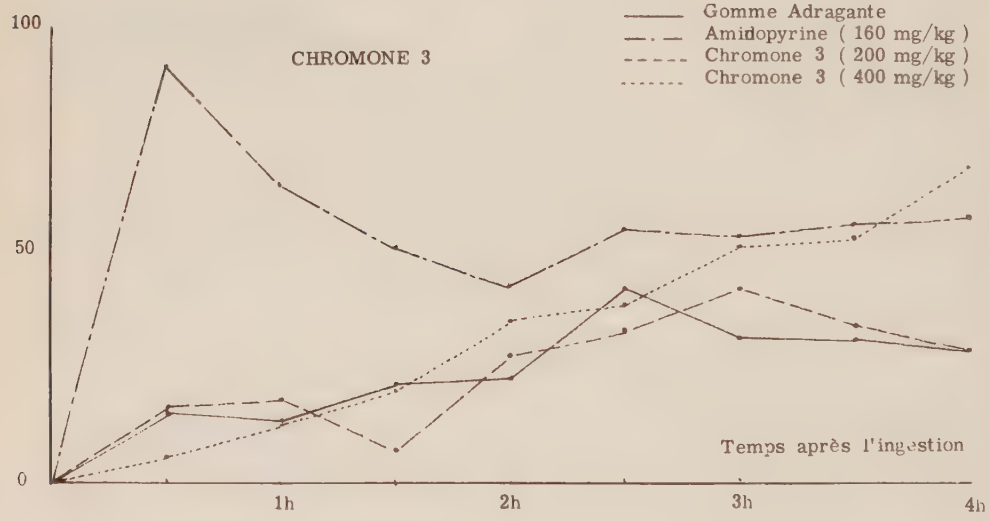
% d'élévation du seuil algogène



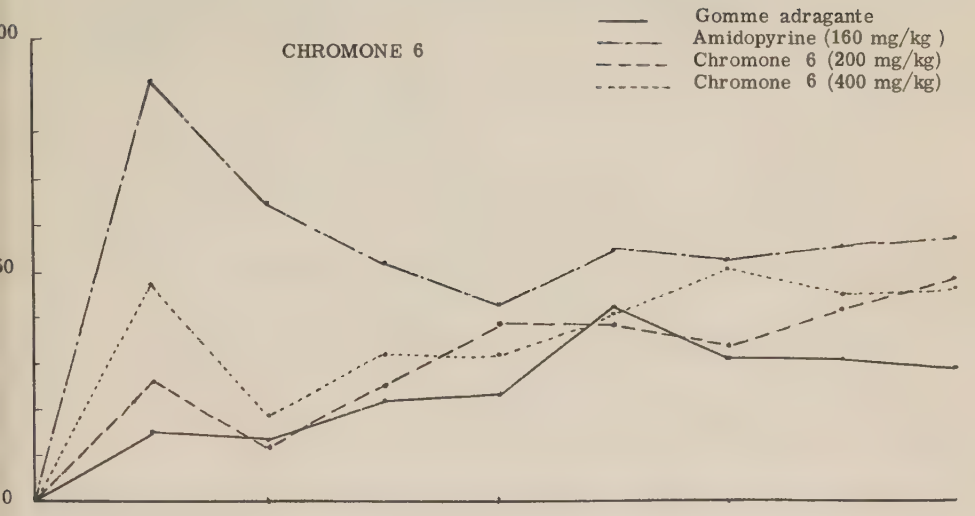


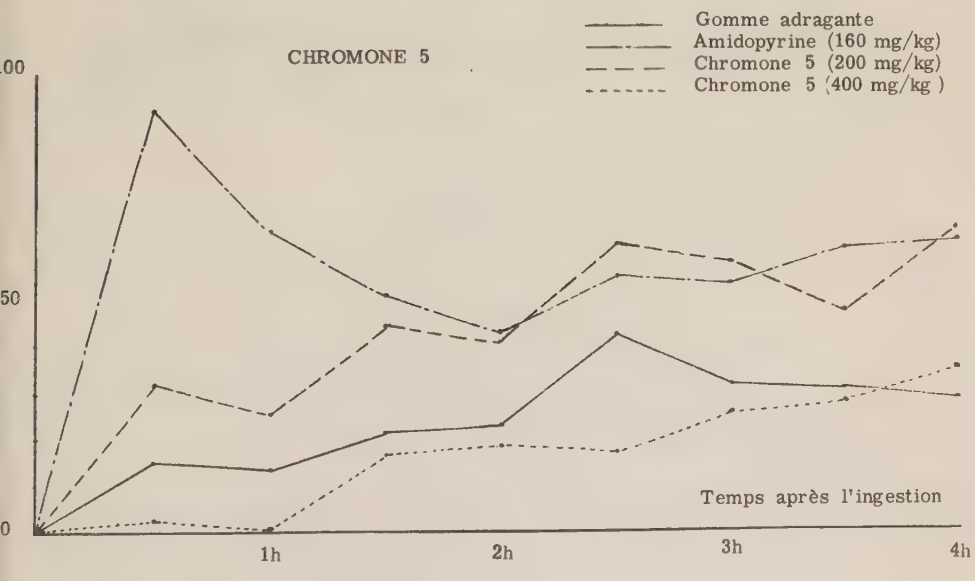
% d'élévation du seuil algogène.

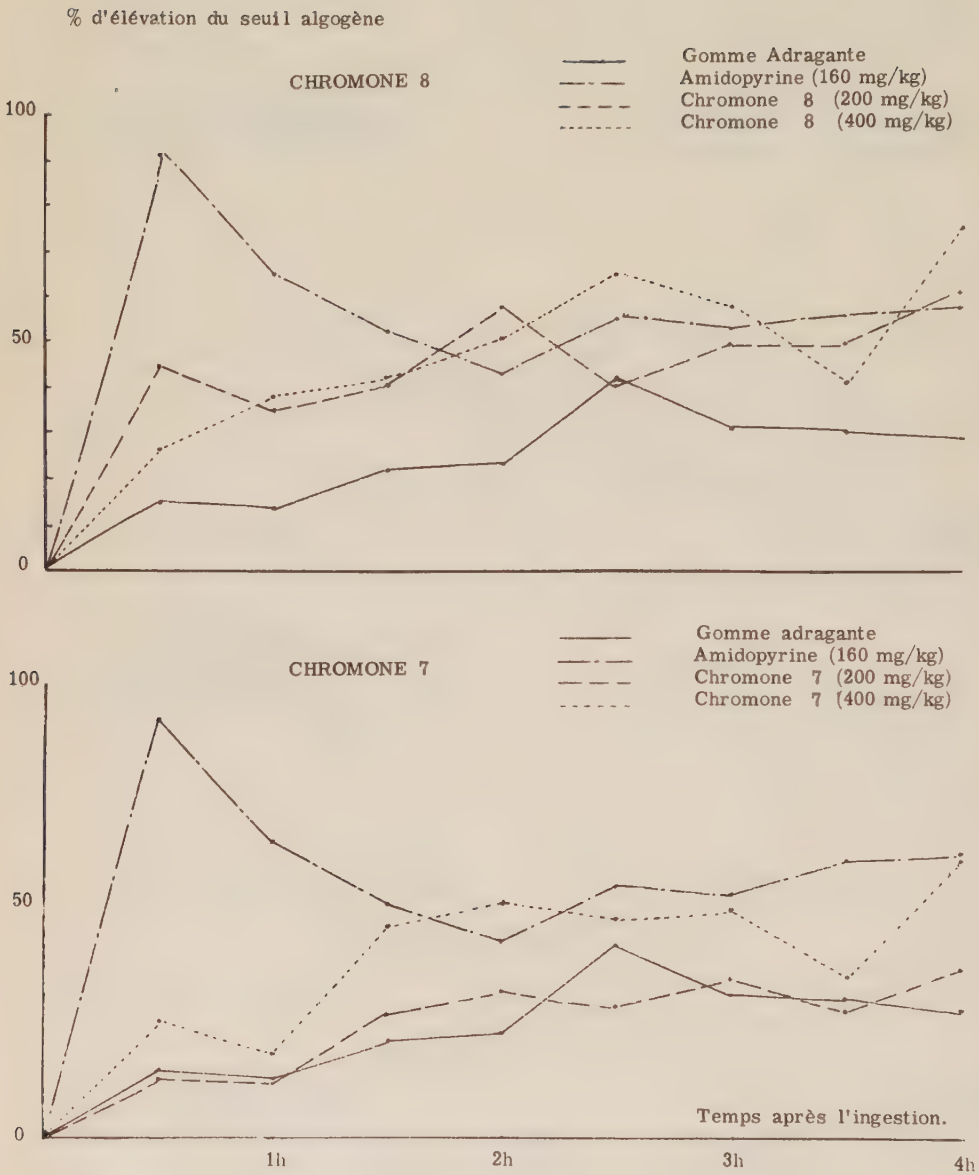




% d'élévation du seuil algogène






% d'élévation du seuil algogène
CHROMONE 8
Gomme Adragante
Amidopyrine (160 mg/kg)
Chromone 8 (200 mg/kg)
Chromone 8 (400 mg/kg)
100
50
0
CHROMONE 7
Gomme adragante
Amidopyrine (160 mg/kg)
Chromone 7 (200 mg/kg)
Chromone 7 (400 mg/kg)
100
50
0
Temps après l'ingestion.
1h
2h
3h
4h

2) Test de Koster à l'acide acétique :

A - Principe de la méthode : (38 - 49 - 76).

L'injection I. P. d'acide acétique déclenche chez la souris des crises dont la fréquence est diminuée par l'administration préalable d'analgésique.

B - Protocole expérimental :

1°) Produits testés :

Les drogues de références sont :

- l'aspirine : elle est administrée par voie orale en raison de :
  - 20 mg/kg (suspension à 0, 4 mg/ml dans la gomme adragante = lot II),
  - 200 mg/kg (suspension à 8 mg/ml dans la gomme adragante = lot III),
  - 300 mg/kg (suspension à 12 mg/ml dans la gomme adragante = lot IV).
- l'amydopirine : elle est administrée par voie orale également en raison de :
  - 20 mg/kg (suspension à 0, 4 mg/ml dans la gomme adragante = lot V)
  - 200 mg/kg (suspension à 8 mg/ml dans la gomme adragante = lot VI)
  - 300 mg/kg (suspension à 12 mg/ml dans la gomme adragante = Lot VII).
- Nous aurons un lot témoin ayant reçu de la gomme adragante seule , lot I.
- Les chromones dont on recherche l'effet analgésique ont été testées par voie orale aux doses de :
  - 20 mg/kg en suspension de la gomme adragante 0, 4mg/ml = lots VIII, XI, XIV, XVII, XX, XXIII, XXVI.
  - 200 mg/kg en suspension de la gomme adragante 8 mg/ml = lots IX, XII, XV, XVIII, XXI, XXIV, XXVII.
  - 300 mg/kg en suspension de la gomme adragante 12 mg/ml = lots X, XIII, XVI, XXII, XXV, XXVIII.

2°) Choix des animaux :

Nous avons utilisé 560 souris albinos de 18 à 20 gr., de sexe féminin, réparties en 28 lots de 20 animaux (de souche Hauschka-Mirand-Memorial Park).

Ces souris auront été préalablement mises à jeun 3 h. avant l'administration du produit à tester.

3°) Essais effectués :

Ces souris reçoivent en intra péritonéale 250 à 300 mg/kg . d'acide acétique sous forme de solution à 3 %.

- A la suite de l'injection, le comportement de l'animal est caractéristique (phénomène de Whriting) ; on observa des contractions abdominales, des torsions du tronc, des extensions des pattes arrières.
- Immédiatement après l'injection d'acide acétique, on compte la somme des réactions douloureuses pendant 20 mn et pour 20 souris.
- Le produit à tester est administré par voie orale 30 mn avant l'injection d'acide.

4°) Expression des résultats :

- Ils sont résumés dans les tableaux suivants et explicités par le graphique ci-joint (tableau N° 1 - graphique n° 5)
- Le nombre des réactions douloureuses sera celui totalisé par 20 souris.
- Le degré d'analgésie d'un produit est calculé selon la formule :

Pourcentage d'analgésie =

$$\frac{(\text{n crise chez les témoins} - \text{n' crises traitées}) \times 200}{\text{n crise chez les témoins}}$$

C - Conclusions :

Les chromones étudiées présentent une activité analgésique particulièrement marquées pour les produits 7, 8, 9 et 6.

Il ressort de notre expérimentation que toutes les chromones examinées présentent une activité analgésique viscérale. Elle est particulièrement marquée pour les chromones 7, 8, 9, moyenne pour les chromones 6, 3 et 1, plus faible pour les chromones 5 et 4.

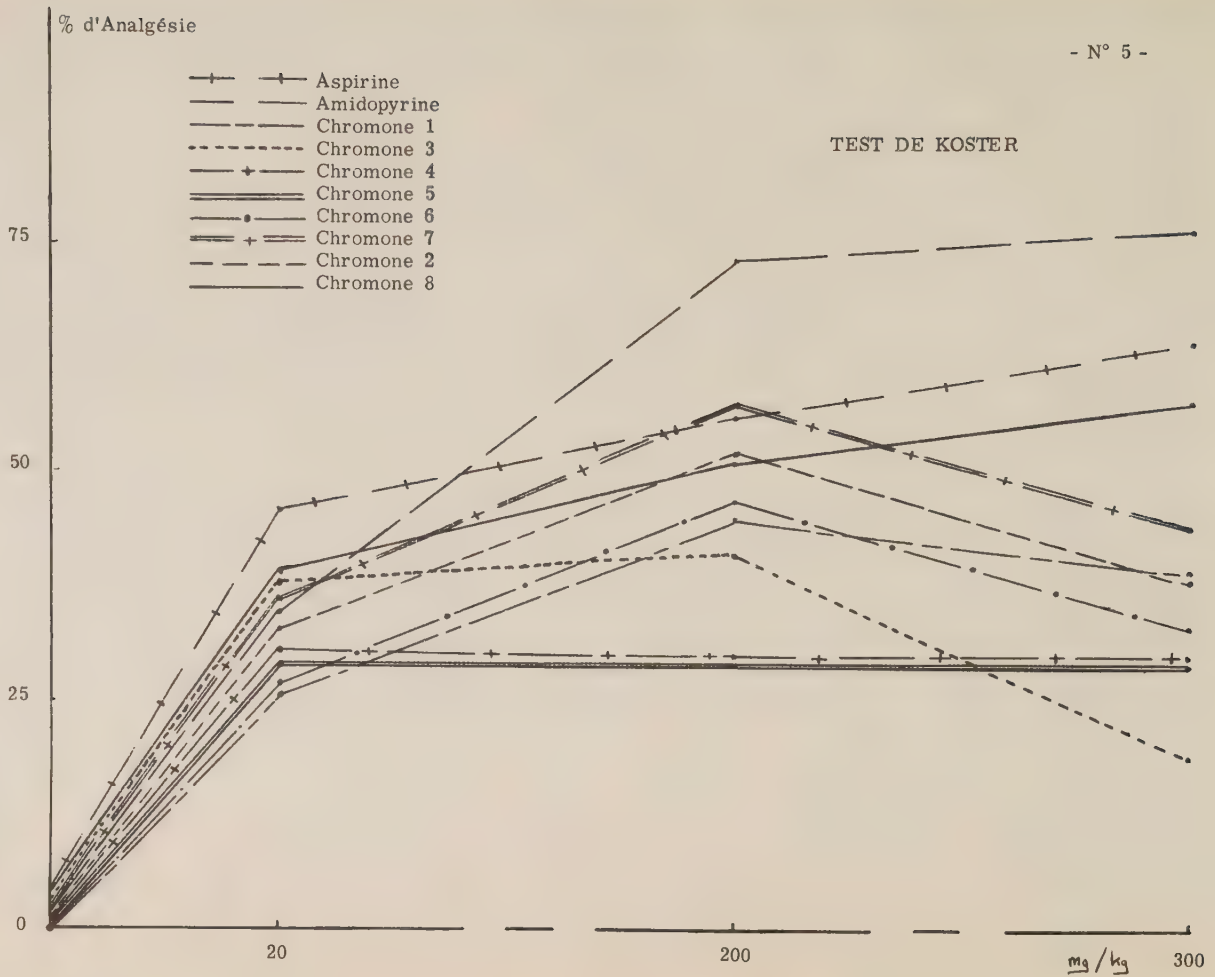

% d'Analgésie
TEST DE KOSTER
Aspirine
Amidopyrine
Chromone 1
Chromone 3
Chromone 4
Chromone 5
Chromone 6
Chromone 7
Chromone 2
Chromone 8
75
50
25
0
20
200
300
mg / kg

TABLEAU N° 1

Quantité de Produits dosée en mg/kg			20	200	300
Témoins	Nombre de crises		1.308		
Aspirine	Nbre de crises		705	578	470
	% Analgésie		46 %	56 %	64 %
Amidopyrine	Nbre de crises		848	353	309
	% Analgésie		35 %	73 %	76 %
Chromone N° 1	Nbre de crises		962	720	814
	% Analgésie		26 %	45 %	38 %
Chromone N° 2	Nbre de crises		870	631	800
	% Analgésie		33 %	52 %	39 %
Chromone N° 3	Nbre de crises		810	776	1060
	% Analgésie		38 %	41 %	19 %
Chromone N° 4	Nbre de crises		905	910	922
	% Analgésie		31 %	30 %	30 %
Chromone N° 5	Nbre de crises		927	930	931
	% Analgésie		29 %	29 %	29 %
Chromone N° 6	Nbre de crises		950	692	879
	% Analgésie		27 %	47 %	33 %
Chromone N° 7	Nbre de crises		840	562	739
	% Analgésie		36 %	57 %	44 %
Chromone N° 8	Nbre de crises		802	633	558
	% Analgésie		39 %	51 %	57 %

II - PROPRIETES TOXICOLOGIQUES et PHARMACOLOGIQUES du CHROMONE CARBONAMIDE N PHENYL SULFONAMIDE.

L'amine du para amino benzène sulfamide (chromone 8) a été obtenue en quantité suffisamment importante pour permettre une étude pharmacologique plus poussée.

Nous examinerons successivement :

A - Etude toxicologique :

1) Détermination de la dose léthale 50 par voie orale intra-péritonale chez le rat et la souris.

2) Toxicité à terme chez le rat.

3) Recherche des effets tératogènes.

B - Etude pharmacologique :

1) Action sur la tension artérielle du lapin.

2) Propriétés antiépileptiques.

3) Activité vitaminique P.

4) Recherche de l'action sédative.

5) Recherche de l'activité anti-inflammatoire.

6) Recherche des propriétés hypothermisantes et antipyrétiques.

7) Activité parasympatholytique par le test de la chromodacryorrhée.

8) Activité spasmolytique in vivo par le test à la bouillie de charbon.

A - ETUDE TOXICOLOGIQUE :

I - Détermination de la dose léthale 50 :

1°) Généralités :

La méthode employée pour le calcul de la DL 50 est celle décrite par KARBER et BEHRENS (45 - 6 - 7)

2°) Essais préliminaires :

Nous avons procédé à un essai préliminaire pour déterminer la zone de l'essai définitif qui doit se situer entre la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu et la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont succombé.

- Chez la souris : la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu est de 2.000mg/kg.

la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé est : 8.000 mg/kg.

- Chez le rat : la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu est : 1.120 mg/kg

la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé n'a pu être déterminée. La limite de concentration étant atteinte et les quantités injectées ne pouvant être dépassées.

3°) Essais définitif :

a) mode opératoire

- Chez la souris : cet essai est pratiqué comme le précédent, chez des souris H.M.M.P.* provenant d'un même élevage et soumises à un régime préalable identique.

Les doses administrées par voie intra-péritonale sont en progression géométrique de raison : 1,6.

La mortalité a été notée au bout de 24 heures, 28 heures, 8 jours. Le tableau de la mort peut se résumer ainsi qu'il suit :

passivité - somnolence,
piloréaction
mort entre 48 heures et 8 jours,
hémorragies nasales

Hauschka Mirand Memorial Park*

b) Conclusion :

- Chez les souris : la détermination de la DL 50 par la méthode de KARBER et BEHRENS donne :

  DL 50 IP souris = 5.175 mg/kg de poids corporel exprimés en principe actif.

- Chez les rats : la détermination de la DL 50 par la méthode de KARBER et BEHRENS est située entre :

  4.500 mg/kg et 5.000 mg/kg.

II - Toxicité à terme chez le rat :

1°) Généralités :

En vue d'examiner la toxicité à terme de la chromone 8 nous avons administré le produit au rat, par sonde gastrique, après mise en suspension dans la gomme adragante.

2°) Technique :

Le protocole expérimental est le suivant :

a) conditions générales :

- animaux : Des rats Wistar, immatures, de 6 semaines environ, provenant d'un même élevage, et soumis à un régime probablement identique sont répartis en plusieurs lots de sexes différents.

On s'assure avant de commencer le traitement, que les animaux ont un comportement normal et qu'ils présentent une courbe de poids ascendante.

- nourriture : Pendant toute la durée de l'expérience, soit 7 jours d'observation préalable, 3 mois de traitement, et 1 mois d'observation après traitement, les animaux ont eu une nourriture identique : Provende Extra, labo et eau fraiche à volonté.

b) Conditions particulières :

- les animaux : reçoivent 6 jours/7, par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique la chromone 8.
- les doses : ingérées, elles ont été calculées comme correspondant respectivement :

  - dose forte = 40 mg/kg /jour
  - dose moyenne = 20 mg/kg/jour
  - dose faible = 5 mg/kg/jour

3°) Les recherches effectuées sur les animaux sont les suivantes :

a) Courbe croissante d'après la pesée de chaque animal repéré individuellement (quotidienne ou biquotidienne).

b) Examen hématologique :

- numération des hématies et des leucocytes
- formule leucocytaire
- dosage d'hémoglobine

c) Examen macroscopique et microscopique des principaux organes :

- estomac, foie, rate, reins, surrénales, (des animaux sacrifiés en fin d'expérience).

d) Observation du comportement durant un mois après la fin du traitement (des animaux non sacrifiés).

4°) Conclusions :

Après administration de chromone 8 durant 90 jours chez les rats des 2 sexes, il a été décelé :

- un comportement des animaux

- une croissance des animaux traités, analogue à celle des témoins,

- sur les animaux sacrifiés après 90 jours de traitement :

analogie des résultats des examens hématologiques des animaux traités et des animaux témoins.

absence de lésions anatomo-pathologiques.

- sur les animaux mis en observation durant un mois après 90 jours de traitement : comportement identique pour essais et témoins.

Cette expérimentation donne donc des résultats satisfaisants.

III - Recherche des effets tératogènes :

1°) Généralités :

Les essais entrepris en vue de la mise en évidence d'un éventuel effet tératogène de la préparation à examiner sont réalisés d'après le protocole préconisé par CHEYMOL et Coll.(27) et en tenant compte des " suggestions pour la recherche des effets tératogènes des substances destinées à la thérapeutique ".

2°) Technique :

Le protocole expérimental est le suivant :

a) Choix des animaux : Utiliser au moins deux espèces animales placentaires, telles que le rat et le lapin (ou souris).

b) Choix des doses : " La dose utilisée doit être inférieure à la dose pouvant avoir donné lieu à des accidents lors des essais de toxicité chronique " Les expériences portent sur au moins 3 doses situées dans le rapport de 1 à 10.

c) Durée et voie d'administration : Le produit est administré quotidiennement (8 jours avant l'accouplement) jusqu'au sacrifice ou jusqu'à la mise bas, pour les uns, et à partir de l'accouplement jusqu'au sacrifice ou jusqu'à la mise bas pour les autres.

La voie d'administration utilisée est celle préconisée pour la thérapeutique.

d) Nombre d'animaux :

Lapins : Utiliser 22 femelles en cages isolées :

4 témoins,
18 traitées recevant le produit de 8 jours avant l'accouplement jusqu'à la mise bas (gestation 30 - 35 jours).

Sacrifier 3 jours avant la mise bas :

3 femelles pleines traitées dose forte.
3 femelles pleines traitées dose moyenne.
3 femelles pleines traitées dose faible.
2 femelles pleines témoins.

Vérifier le nombre de descendants (morts et vivants), leur sexe, la mortalité, les troubles de la croissance.

Rats :

Procéder de façon analogue en donnant le produit à partir du jour de l'accouplement. Utiliser 56 femelles en cages isolées.

8 témoins :
4 sacrifiés 2 jours avant la mise bas.
4 pour examen de la descendance (gestation 25 - 30 jours).

48 traités :
8 sacrifiés 2 jours avant la mise bas (traités dose forte),
8 sacrifiés 2 jours avant la mise bas (traités dose moyenne),
8 sacrifiés 2 jours avant la mise bas (traités dose faible).

8 pour examen de la descendance (traités dose forte),
8 pour examen de la descendance (traités dose moyenne),
8 pour examen de la descendance (traités dose forte).

Le pouvoir anticonceptionnel est apprécié d'après les frottis vaginaux pratiqués sur les animaux traités et témoins pour le contrôle de la gestation.

L'activité tératogène est déterminée par l'étude des foetus et des placentas qui sont pesés, font l'objet d'un examen macroscopique et sont ensuite fixés pour examen microscopique des sujets douteux par coupes sériées.

Le pourcentage des nouveaux-nés est déterminé entre témoins et traités.

Le comportement de la descendance est observé durant 3 mois.

3°) Résultats :

(tableau N° 2 - 3)

a) Pouvoir anti-conceptionnel : Le produit à examiner n'a pas induit, chez les femelles d'expérience (rates et lapines) de retard dans le début de la gestation.

b) Activité tératogène :

- étude des foetus et des placentas : résultats analogues entre témoins et traités;
  Examen macroscopique des foetus et des placentas : rien à signaler, résultats analogues entre témoins et traités.

- étude du comportement de la descendance : Rien à signaler résultats analogues entre témoins et traités.

TABLEAU N° 2

CHROMONE 8 : ESSAIS TERATOGENE chez le RAT (1ère Génération)					
OBSERVATIONS / LOTS			Témoins	Dose Faible 5 mg/kg	Dose Moyenne 15 mg/kg	DOSE FORTE 50 mg/kg
Nombre d'animaux expérimentés			16 ♀ - 4 ♂	16 ♀ - 4 ♂	16 ♀ - 4 ♂	16 ♀ - 4 ♂
Nombre d'animaux gravides			16	16	16	16
Animaux sacrifiés 1 jour Avant la mise bas	Nombre moyen par portée		12	13	13	13
	Nombre de foetus viables examinés		97	101	105	108
	Nombre de foetus morts-nés		1 résorption	2 résorptions	1 résorption	3 résorptions
	Poids moyen des foetus		2,68 g.	1,60 g.	2,40 g.	2,34 g.
	Poids moyen des Placentas		0,58 g.	0,55 g.	0,58 g.	0,65 g.
	Nombre total de malformations		0	0	0	0
ETUDE DE LA DESCENDANCE.	Nombre moyen par portée		10	13	13	13
	Nombre de petits viables examinés		84	101	100	101
	Nombre de petits morts-nés		1	1	1	1
	Nombre de petits mangés par la mère		0	0	0	0
	Nombre de petits malformés		0	0	0	0
	Animaux sacrifiés à 1 mois	Poids moyen des petits	66 g.	65 g.	66 g.	71 g.
		Poids moyen des foies	3,520 g.	3,654 g.	3:600 g.	4,108 g.
		Poids moyen des rates	0,237 g.	0,242 g.	0,252 g.	0,296 g.
		Poids moyen des reins	0,818 g.	0,771 g.	0,802 g.	0,845 g.
	Observation des Animaux élevés		R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.

TABLEAU N° 3

CHROMONE 8 : ESSAIS TERATOGENE chez la Souris (1ère génération)					
LOTS / OBSERVATIONS			Témoins	Dose Faible 5 mg/kg	Dose Moyenne 15 mg/kg	Dose Forte 50 mg/kg
Nombre d'animaux expérimentés			16 ♀ - 4 ♂	16 ♀ - 4 ♂	16 ♀ - 4 ♂	16 ♀ - 4 ♂
Nombre d'animaux gravides			16	14	15	15
Animaux sacrifiés 1 jour avant la mise bas	Nombre moyen par portée		12	11	11	11
	Nombre de foetus viables examinés		87	78	82	83
	Nombre de foetus morts-nés		0	3	1	0
	Poids moyen des foetus		0,70	0,74	0,76	0:96
	Poids moyen des placentas		0,15	0,18	0,16	0,14
	Nombre total de malformations		0	0	0	2 jumeaux
ETUDE DE LA DESCENDANCE	Nombre moyen par portée		10	10	10	10
	Nombre de petits viables examinés		82	72	74	80
	Nombre de petits morts-nés		1	1	1	0
	Nombre de petits mangés par la mère		2	1	0	0
	Nombre de petits malformés		0	0	0	0
	Animaux sacrifiés à 1 mois.	Poids moyen des petits	19 gr.	21 gr.	20 gr.	18 gr.
		Poids moyen des foies	1,244gr.	1,367gr.	1,200gr.	1,125gr.
		Poids moyen des rates	0,086gr.	0,097gr.	0,098gr.	0,109gr.
		Poids moyen des reins	0,288gr.	0,378gr.	0,350gr.	0,292gr.
	Observation des Animaux élevés		R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.

B - ETUDE PHARMACOLOGIQUE :

I - Action de la chromone sur la tension artérielle du lapin :

1°) Généralités :

Le but de cette expérimentation est de vérifier que l'administration de fortes doses de chromone 8, soit par voie intra-péritonale, soit par sonde duodénale, n'entraine pas chez le lapin de modification tensionnelle grave.

2°) Principe de la méthode :

Les expériences ont été réalisées sur 6 lapins narcosés à l'uréthane, à raison de 1 g/kg sous forme de solution à 50 %. Il est procédé à la mise en place d'une canule dans l'artère carotide.
Les animaux sont placés sous respiration artificielle.

3°) Protocole expérimental :

La description des phénomènes observés est encadrée par les réponses obtenues après injection de 7,5 mcg/kg d'Adréna-line.

- Action de fortes doses de chromone 8 (100 et 200 mg/kg) administrées par voie intra-péritonale :

L'injection intra-veineuse de 7,5 mcg/kg d'Adréna-line entraine une hypertension de 40 mm de mercure.

Les injections intra-péritonales de 100 mg/kg et 200 mg/kg d'une solution à 10 % du chromone 8 dans le labrafil dilué dans l'eau, n'entraine pas de modification importante du tracé de la pression artérielle.

L'observation des variations tensionnelles est suivie durant 30 minutes. La nouvelle injection témoin d'adrénaline (7,5 mcg/kg) donne une hypertension.

- Action de fortes doses de chromone 8 (100 et 200 mg/kg) administrées par sonde duodénale :

Un catheter est introduit dans le duodénum du lapin à jeun depuis la veille de l'expérience.

L'administration chromone 8 est encadrée des mêmes réponses adrénaliniques que précédemment.

L'administration par sonde duodénale de 100 mg/kg et 200 mg/kg d'une solution à 10 % de chromone 8 dans la gomme adragante n'a pas modifié l'enregistrement de la pression artérielle dans l'heure qui suit l'administration du médicament.

4°) Conclusion :

L'administration d'une solution concentrée de N Sulfamido-Phenyl chromone 2 Carbonamide soit par voie intra-péritonale, soit par sonde duodénale, n'entraine pas de modification de l'enregistrement de la pression carotidienne.

II - Propriétés antiepileptiques de la chromone 8 :

1°) Généralités :

L'injection d'un poison convulsivant comme le pentétrazol (cardiazol®) la strychnine déclenche des convulsions caractérisées par des crises clonico-toniques souvent mortelles (58).

L'administration préalable d'un anti-convulsivant augmente le pourcentage de survie des animaux soumis à l'action des convulsivants.

2°) Protocole expérimental :

A - Recherche de la protection de la souris contre la crise au Pentetrazol :

Choix des animaux :

Nous avons utilisé 5 lots de 10 souris :

- Lot 1 : Les souris témoins reçoivent une injection de pentétrazol à la dose de 64 mg/kg/I. V
- Lot 2 : Les souris reçoivent 45 mn avant l'injection du convulsivant 30 mg/kg per os Phénobarbital.
- Lot 3 - 4 - 5 : Les souris reçoivent 45 mn avant l'injection de pentétrazol 400 mg/kg per os de chromone 8.

Expérience :

Nous avons noté dans notre expérience l'influence des médicaments sur la durée d'apparition de la crise clonico-tonique et sur le pourcentage de survie des animaux.

Résultats :

- La dose de 64 mg/kg de pentétrazol administrée par voie intra-veineuse provoque des convulsions chez 100 % des animaux et le pourcentage de survie est compris entre 10 et 20 %.
- L'administration préalable per os de phénobarbital à la dose de 30 mg/kg entraine le plus souvent la disparition de la crise tonique La crise clonique est peu accusée. Le pourcentage de survie est de 100 %.
- L'administration de 400 mg/kg de chromone 8 n'a pas entrainé de retard dans l'apparition de la crise convulsivante. Le pourcentage de survie est de 10 à 20 %.

Conclusion :

Le chromone 8 n'exerce pas, à doses élevées, d'influence sur la crise pentétrazolique chez la souris.

B - Recherche de la protection de la souris vis à vis de la crise strychninique :

Choix des animaux :

- Lot 1 : Les souris témoins reçoivent une injection S.C. de strychnine à la dose de 2 mg/kg.
- Lot 2 : Les souris reçoivent, 30 minutes avant l'injection du convulsivant, 60 mg/kg de Phénobarbital per os. (Nous n'avons pas eu à notre disposition la méphénésine, puissant protecteur vis à vis de la crise à la strychnine).
- Lot 3, 4 et 5 : Les souris reçoivent 30 minutes avant l'injection de strychnine 400 mg/kg per os de chromone 8.

Expérience :

Elle sera la même que celle étudiée précedemment.

Résultats : (tableau N° 3)

L'injection en S.C. de 2 mg/kg de Strychnine provoque des convulsions chez 100 % des animaux et le pourcentage de survie est nul.

L'administration préalable de phénobarbital à la dose de 60mg/kg retarde l'apparition de la crise clonico-tonique. Cette crise est très prolongée, mais le pourcentage de survie est de 90 %.

La chromone 8 administrée à raison de 400 mg/kg n'ont pas entrainé de retard dans l'apparition de la crise convulsivante et le pourcentage de survie est nul.

Conclusion :

La chromone 8 administrée à des doses élevées, n'exerce aucune influence sur la crise à la Strychnine chez la souris.

TABLEAU N° 4

	Anticonvulsivants	Convulsivants	Pourcentage de survie
1ère expérience	Phénobarbital 30 mg/ kg/ per os	Cardiazol 64 mg/ kg/ I.V.	100 %
	Chromones	Cardiazol 64 mg/ kg/ I.V.	10 - 20 %
	Témoins	Cardiazol 64 mg/ kg/ I.V.	10 - 20 %
2ème expérience	Phénobarbital 60 mg/ kg/ per os	Strychnine 2 mg/ kg/ S.C.	90 %
	Chromones	Strychnine 2 mg/ kg/ S.C.	0 %
	Témoins	Strychnine 2 mg/ kg / S.C.	0 %

III - Activité vitaminique P de la chromone 8.

1°) Généralités :

Le principe de la méthode d'après AMBROSE et de EDS (2), est le suivant : après administration par voie veineuse d'une solution de bleu trypan, l'application sur la peau de la région abdominale du lapin d'une substance favorise l'apparition du colorant par accroissement de la perméabilité des capillaires. L'administration de facteur vitaminique P retarde l'apparition des taches de colorant.

Choix des animaux :

3 lots de 6 lapins albinos, convenablement carencés en Facteur Vitaminique P depuis un mois.

Conditions expérimentales :

- Solution : La chromone 8 a été testée à 40 mg/kg per os en comparaison avec une poudre d'Anthocyanosides Etalon testée, elle aussi, à 40 mg/kg per os.

Les 2 produits ont été mis en suspension à 2 % dans la gomme adragante 1 %.

- Lots :
  - lapins n° AF5 - AG7 - AF7 ont reçu : les Anthocyanosides (extraits de Vaccinium Myrtillius) le matin
  - lapins n° L 5 - N 5 - AGI ont reçu : La chromone le matin Les Anthocyanosides le soir.

Résultats :

Ils sont consignés dans les tableaux ci-joints (N° 5)

Conclusions

L'activité vitaminique P mesurée par le test au bleu trypan chez le lapin est la suivante ;

- Chromone 8 : 59 %
- Anthocyanosides : 100 %

TABLEAU N° 5 CHROMONE 8 Test au BLEU TRYPAN

N° des LAPINS	Anthocyanes etalon	CHROMONE 8	Etalon %	Chromone 8 %
AF 5	78	55	100	70 %
AG 7	83	36	100	43 %
AF 7	50	28	100	56 %
L 5	56	36	100	64 %
N 5	69	57	100	83 %
AG 1	50	19	100	38 %
Moyenne				59 %

IV - Recherche d'action sédative pour la chromone

1°) Généralités :

Nous avons testé leur action sédative par la méthode de l'activographe suivant BOISSIER (11).

2°) Principe de la méthode :

Le signe le plus banal de la sédation chez l'animal est la réduction de son activité motrice spontanée.

Pour étudier l'effet d'une drogue sur la motilité spontanée de la souris, il a été fait éppel à la méthode des cages tremblantes (activographie).

3°) Protocole expérimental :

Choix des animaux :

6 à 8 souris albinos du même sexe, par lot.

Conditions expérimentales :

- voies : la chromone 8 a été testé par deux voies : I.P. et per os. à la dose de 200 mg/kg.
- Suspensions effectuées : elles ont été calculées pour que, quelle que soit la dose par kg à administrer, la quantité à donner aux souris ne dépasse pas 0,4 ml pour 20 gr de poids corporel ; soit pour 100 mg/kg, 5 mg/ml et pour 200 mg/kg, 10 mg/ml.

Ces suspensions ont été effectuées dans la gomme adragante pour l'administration per os et dans (1/3 labrafil + 2/3 eau) pour l'administration I.P.

Des souris témoins ayant reçu :
- de la gomme adragante en per os,
- le mélange labrafil - eau en I.P.

ont été testées comparativement.

4°) Résultats :

Ils sont consignés dans le tableau ci-joint (N° 6),

Tableau N° 6

PRODUIT	voie I.P.	voie per os
CHROMONE 8	200 mg/kg : $\overset{+}{-}$	200 mg/kg : 0

5°) Conclusion :

Par le test à l'activographe chez la souris, la chromone 8 n'a pas présenté d'action sédative (après I.P. ou Per Os).

V - Recherche de l'Activité anti-inflammatoire de la N. Sulfamido-phényl-chromone-2-carbonamide.

1°) Principe de la méthode :

L'inflammation expérimentale de la patte postérieure du rat blanc est réalisée par l'injection d'une suspension de Kaolin sous l'aponévrose plantaire. L'importance de l'oedème est appréciée par mesure de la variation du volume de la patte injectée (mesure pléthysmométrique). La substance à tester est administrée préventivement et son influence sur le développement de l'oedème est appréciée par comparaison avec des animaux témoins (40).

2°) Protocole expérimental :

Choix des animaux :

Nous avons sélectionné des rats Wistar de 90 à 100 g et soumis à un régime préalablement identique.

Conditions expérimentales générales :

Nous avons réparti les rats en 3 lots de 10 rats :

- 1 lot témoin,
- 1 lot traité à la phénylbutazone,
- 1 lot traité à la N-Sulfamido-phényl-Chromone-2-Carbonamide.

Les témoins ont reçu uniquement l'injection inflammatoire de kaolin à 10 %.

La Phénybultazone a été administrée par sonde oesophagienne en solution à 25 mg/ml dans la gomme adragante, à raison de 250 mg/kg.

La N-Sulfamido-Phényl-Chromone-2-Carbonamide a été administrée par sonde oesophagienne en solution à 25 mg/ml dans de la gomme adragante, à raison de 250 mg/kg.

Tous les animaux ont reçu une piqûre inflammatoire correspondant à l'injection de 4 unités d'une suspension de kaolin à 10 % dans l'aponévrose plantaire des deux pattes arrières.

3°) Calculs :

Le pourcentage d'augmentation du volume des pattes en fonction du temps a été calculé ainsi que la moyenne de ces augmentations de volume.

Le calcul de l'intervalle de confiance a été effectué selon la méthode classique et la validité statistique des différences entre les moyennes a été établies en utilisant l'épreuve " t " de FISCHER et STUDENT.

Les chiffres obtenus par la moyenne des mesures ont permis de tracer des courbes : pourcentage d'augmentation de volume en fonction du temps.

4°) Résultats :

Ils sont consignés dans les tableaux 7 et 8 et la courbe joints au présent rapport : graphique N° 6.

La N-Sulfamido-Phényl-Chromone -2-Carbonamide n'exerce aucune activité anti-phlogistique tout au long des mesures.

5°) Conclusions :

L'administration per os d'une forte dose (250 mg/kg)de N - Sulfamido-Phényl-Chromone-2-Carbonamide n'entraine pas , dans les conditions expérimentales précitées, une diminution significative de la réaction inflammatoire. L'inhibition du développement de l'oedème a toujours été très marquée sur les animaux traités à la phénylbutazone (250 mg/kg).

TABLEAU N° 6

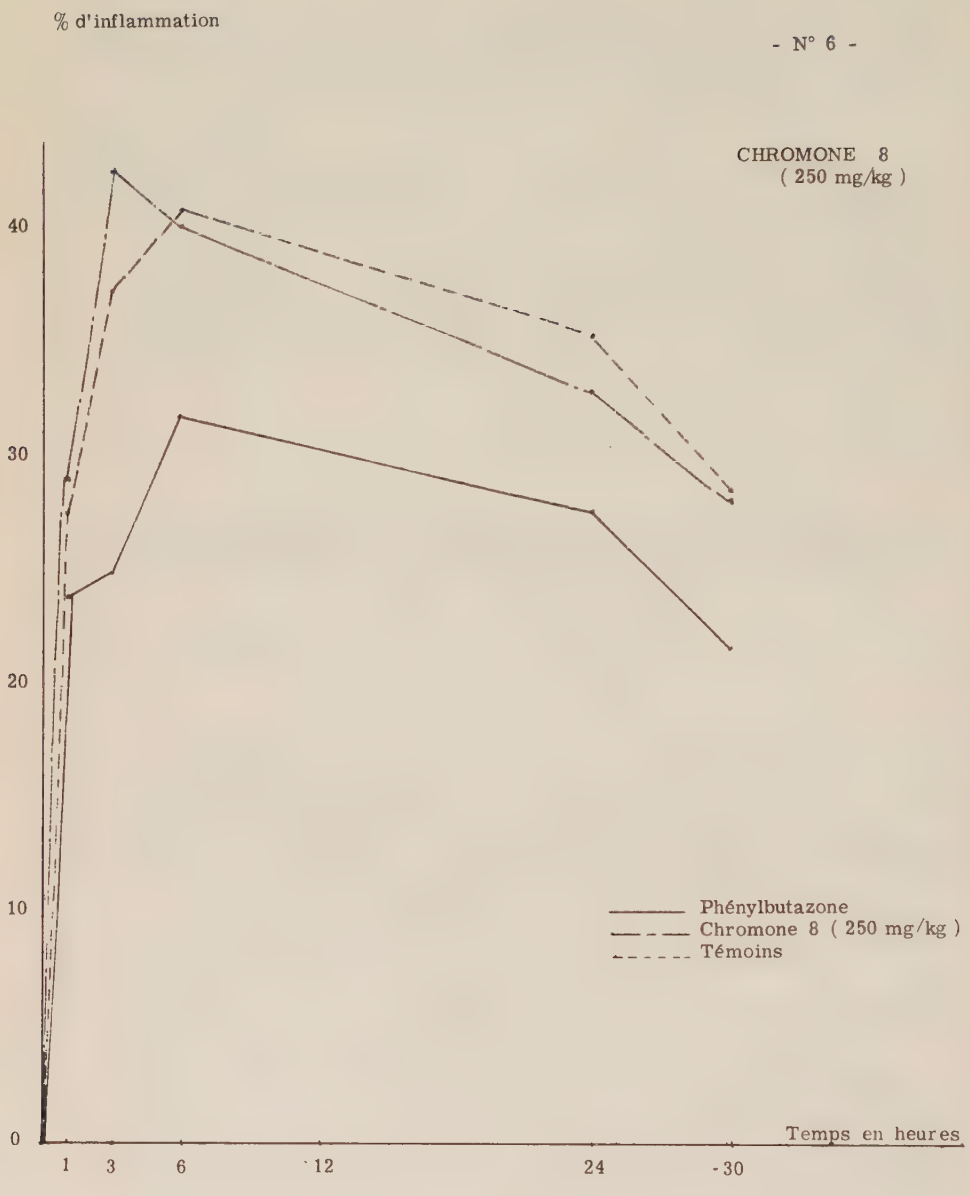
CHROMONE 8 : OEDEME au KAOLIN				
TEMPS	Moyenne des % témoins	Moyenne des % traités	Probabilités P	Interprétation des résultats
1 heure	27,7 ± 3,2	29,2 ± 3,6		Non Significatif
3 heures	37,4 ± 3,8	42,8 ± 3,7	0,02<P<0,05	A la limite de la Signification
6 heures	41,0 ± 4,8	40,4 ± 4,0		Non significatif
24 heures	35,5 ± 4,1	33,1 ± 4,2		Non significatif
30 heures	28,8 ± 4,3	28,2 ± 4,2		Non significatif

Moyenne des pourcentages d'accroissement de la patte du rat à différents stades de développement de l'oedème chez les animaux témoins et traités ; signification statistique des différences.

TABLEAU N° 7

PHENYLBUTAZONE : OEDEME au KAOLIN				
TEMPS	Moyenne des % témoins	Moyenne des % traités	Probabilités P	Interprétation des résultats
1 heure	27,7 ± 3,2	24,0 ± 3,0	0,1<P<0,2	Non significatif
3 heures	37,4 ± 3,8	25,0 ± 3,5		Hautement significatif
6 heures	41,0 ± 4,8	32,0 ± 5,9	0,02<P<0,05	significatif
24 heures	35,5 ± 4,1	27,7 ± 4,8	0,01<P<0,02	significatif
30 heures	28,8 ± 4,3	21,7 ± 3,9	0,01<P<0,02	significatif

- N° 6 -


% d'inflammation
CHROMONE 8
(250 mg/kg)
40
30
20
10
0
Phénylbutazone
Chromone 8 (250 mg/kg)
Témoins
Temps en heures
1
3
6
12
24
30

VI - Recherche des propriétés hypothermisantes et antipyrétiques de la Chromone 8.

1°) Généralités :

On a essayé de rechercher sur la N-Sulfamido-Phényl-Chromone-2-Carbonamide trois grandes propriétés : analgésiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques.

On a mis en évidence une action analgésique certaine mais difficile à quantifier. Les propriétés antiphlogistiques n'ont pû être montrés.

La recherche d'une activité antipyrétique fait l'objet de ce présent rapport elle a été étudiée selon la méthode décrite par FOUSSARD-BLANPIN (5).

Dans un premier temps il a été vérifié que la Chromone 8 ne présentait pas de propriétés hypothermisantes.

2°) Définitions :

- Un médicament est dit " hypothermisant ", si après son administration, la température normale de l'animal étudié, est abaissée.
- Un médicament est dit " antipyrétique ", si après son administration la température anormalement élevée de l'animal, est ramenée à la normale.

3°) Protocole expérimental :

a) Etude de l'action hypothermisante :

1) Expérience :

On sélectionne un lot de 5 lapins Fauves de Bourgogne présentant des températures constantes. Dans les mêmes conditions que celles fixées par l'expérience, la mesure de la température rectale des lapins à jeun, est effectuée toutes les heures pendant 4 heures. Les animaux qui présentent une variation de température supérieure à 0° 4 sont éliminés.

Le jour de l'expérience, la température rectale du lapin est vérifiée 2 fois à 15 mn d'intervalle. Après administration du médicament (drogue à tester : chromone 8 ou drogue témoin: Chlorpromazine) la température centrale des lapins est observée pendant 4 heures.

Nous avons procédé ainsi :

La première semaine : les lapins ont reçu par voie orale 500 mg/kg de la drogue à tester chromone 8.

La deuxième semaine : les mêmes lapins ont reçu par voie sous cutanée 5mg/kg de la drogue de référence : la Chlorpromazine.

2) Résultats :

L'ensemble de ces résultats prouve que les lapins traités avec de fortes doses (500 mg/kg) de N-Sulfamido-Phényl-Chromone 2 - Carbonamide, n'ont pas subi de variation de température rectale significative.

Les lapins traités la semaine suivante, avec la Chloropromazine, présentent un abaissement marqué de leur température centrale.

b) Etude de l'action antipyrétique :

1) Expérience :

On sélectionne deux lots de lapins Fauves de Bourgogne, présentant des températures constantes (Cf. ci-dessus).

lot 1 = 7 lapins

lot 2 = 6 lapins

Les lapins sont rendus hyperthermiques par injection intraveineuse à raison de 40 millions de germes par kg, du vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur. L'importance de cette hyperthermie est évaluée en prenant la température rectale des animaux toutes les demi-heures pendant plusieurs heures. L'administration du médicament (drogue à tester : chromone 8 ou drogue de référence : aspirine) est effectuée une heure et demie après l'injection du vaccin antigonococcique.

Les lapins d'un même lot sont expérimentés en essais croisés à huit jours d'intervalle ils reçoivent successivement :

La première semaine : seulement le vaccin antigonococcique (courbe témoin de la première semaine).

La deuxième semaine : le vaccin antigonococcique puis le médicament à tester, à raison de 500 mg/kg.

La troisième semaine : le vaccin antigonococcique puis le médicament de référence : l'aspirine, à raison de 500 mg/kg

La quatrième semaine : seulement le vaccin antigonococcique pour apprécier l'évolution de la courbe des températures au de l'expérience (courbe témoin de la quatrième semaine).

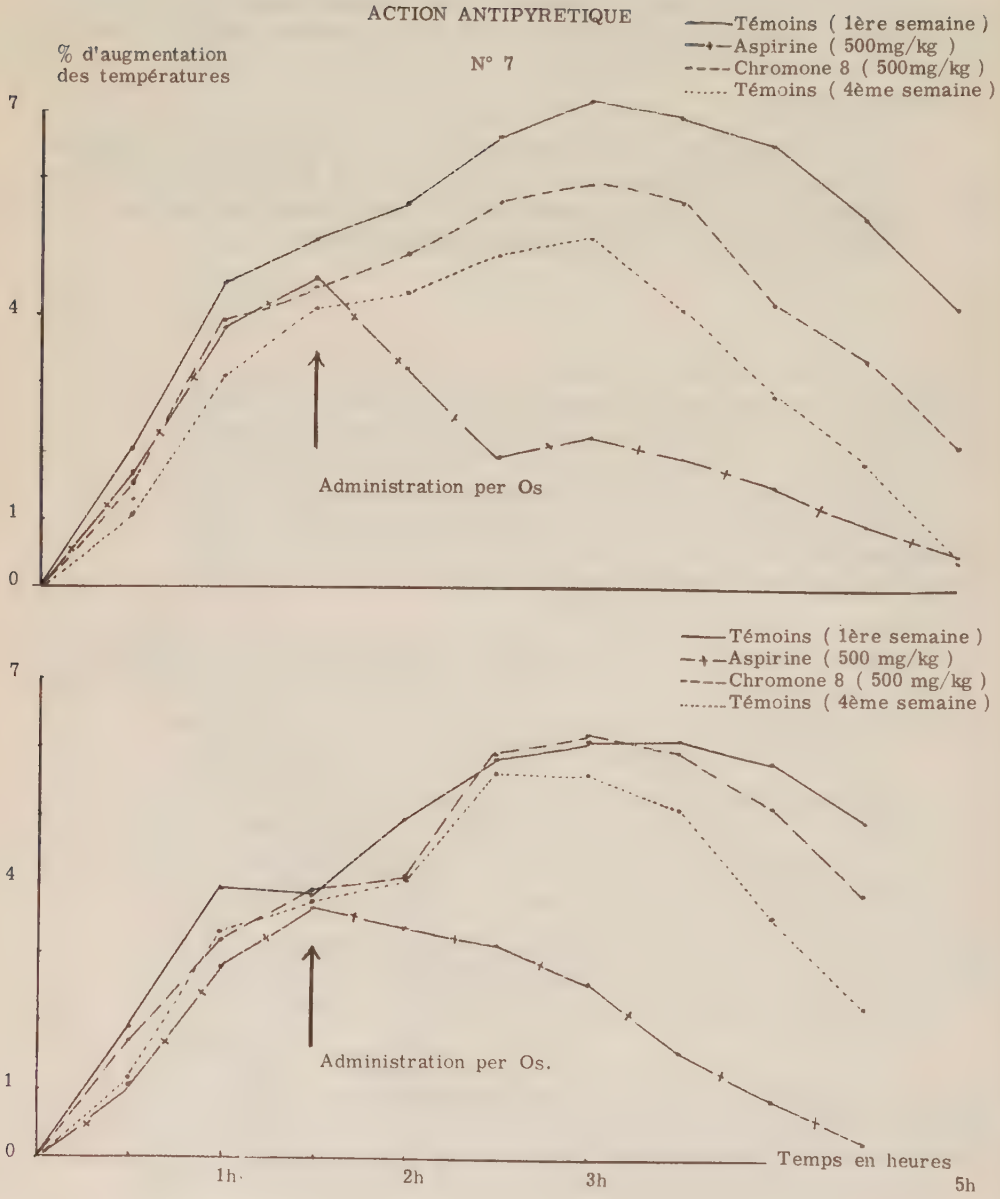
2) Résultats :

Les résultats expérimentaux concernant chaque lapin, au cours des divers épisodes de l'expérimentation, ont permis de calculer les températures moyenne (Om) qui sont rapportées dans les graphiques ci-joint (graphiques n° 7 et 8).

Dans les deux lots I et II, le chromone 8 n'exerce aucune activité antipyrétique ; les courbes de température obtenues après administration de chromone 8 sont toujours intercalées entre les courbes témoins obtenues avec le vaccin seul (la première et la dernière semaine).

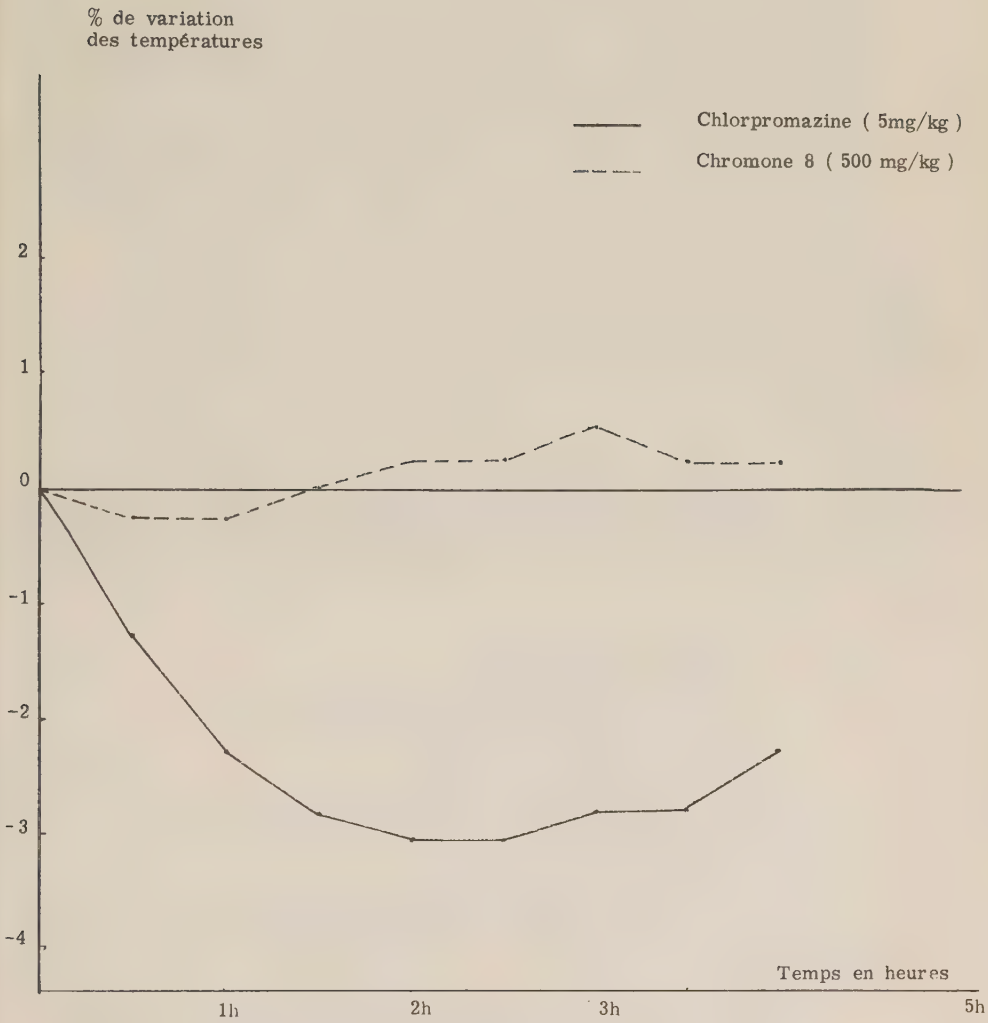
4°) Conclusion :

La N-Sulfamido-Phényl-Chromone-2-Carbonamide ne présente pas d'activité hypothermisante. Il n'a pu être mis en évidence chez le lapin, rendu hyperthermique par injection de vaccin antigonococcique, de propriétés antipyrétiques.


ACTION ANTIPYRETIQUE
N° 7
% d'augmentation des températures
Témoins (1ère semaine)
Aspirine (500mg/kg)
Chromone 8 (500mg/kg)
Témoins (4ème semaine)
7
4
1
0
Administration per Os
Témoins (1ère semaine)
Aspirine (500 mg/kg)
Chromone 8 (500 mg/kg)
Témoins (4ème semaine)
7
4
1
0
Administration per Os.
Temps en heures
1h
2h
3h
5h

ACTIVITE HYPOTHERMISANTE

N° 8



VII - Activité parasympatholytique de la chromone 8 par le test de la chromodacryorrhée.

1°) Principe de la méthode :

Nous avons testé l'activité parasympatholytique par la méthode de WIMBURG et BURGEN (75).

Après injection d'acétyl β - Méthylcholine, un rat, animal de choix, présente une lacrymation rouge brunâtre (en moins d'une minute). En approchant une bande de papier filtre du sac conjonctival de l'animal, on recueille une goutte de sécrétion très pigmentée, facile à déceler. Lorsque l'effet est intense, le phénomène apparait également vers les naseaux. La sécrétion se poursuit normalement 4 à 6 minutes. L'administration préalable d'un anticholinestérasique prolonge la lacrymation tandis que celle d'un parasympatholytique atténue ou inhibe ce phénomène rapide et fugace, toujours renouvelable au bout de 15 minutes.

2°) Protocole expérimental :

Choix des animaux :

3 lots de 10 rats femelles Wistar de 200 g. sélectionnés la veille de l'expérience comme il est indiqué plus loin.

Conditions expérimentales générales :

La veille de l'expérience, tous les animaux reçoivent 0,250mg/100g de poids corporel d'Acétyl β - Méthylcholine en solution aqueuse à 0,500 mg/ml. Sont alors conservés uniquement les animaux qui présentent une lacrymation rouge brunâtre en moins d'une minute.

Le jour de l'expérience :

- temps 0 : injection intrapéritonale du parasympatholytique à étudier soit :

  Lot I : chromone 8:100 mg/kg - solution 20 mg/ml. (dans 1/3 labrafil + 2/3 eau).

  Lot II: chromone 8:200 mg/kg - solution 40 mg/ml (dans 1/3 labrafil + 2/3 eau).

  Du parasympatholytique de référence soit :

  Lot III: atropine 0,500 mg/kg - solution aqueuse à 0,100 mg/ml

- temps + 3 mn
  +15 mn
  +45 mn
  +75 mn

  injection d'Acétyl - Méthylcholine en solution aqueuse à 0,500 mg/ml à raison de 2,5 mg/kg.

30 secondes après chacune des injections d'Acétyl β - Méthylcholine, nous avons cherché à mettre en évidence la lacrymation par absorption sur papier filtre, ainsi que 3 minutes après.

On considère que la protection apportée par le produit testé, est entière lorsque le phénomène n'est pas apparu au bout de 3 minutes.

3°) Résultats :

Ils sont consignés dans les trois tableaux joints au présent rapport :

- tableau I chromone 8 : 100 mg/kg
- tableau II chromone 8 : 200 mg/kg
- tableauIII chromone 8 : 500 mg/kg

La légende de ces tableaux est la suivante :

+ = lacrymation colorée
+ = lacrymation non colorée
- = pas de lacrymation.

De ces tableaux il ressort que la Chromone 8 aurait une légère action parasympatholytique. Elle neutraliserait pendant peu de temps l'Acétyl β -Méthylcholine car si 30 secondes après l'injection de ce dernier, la lacrymation colorée n'apparait pas, elle existe de nouveau, pratiquement toujours, au bout de 3 minutes.

4°) Conclusion :

Par le test de la Chromodacryorrhée le chromone 8 présente une légère action parasympatholytique chez le rat.

TABLEAU I

ACTIVITE PARASYMPATHOLYTIQUE

TEST DE LA CHROMODACRYORRHEE DU RAT

N° des Animaux / Produits	TETE	DOS	QUEUE	P. av^{t} D.	P. av^{t}G.	P. arr. D.	P.arr. G.	2é P. av^{t}	2é P. arr.	4 pattes
Acétylβ Méthylcholine Témoin										
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TEMPS O PRODUIT I. P. Chromone 8 - 100 mg/kg	8 h 30	8 h 40	8 h 50	9 h 20	9 h 30	9 h 40	10 h 20	10 h 30	10 h 40	10 h 50
TEMPS + 3' Acétylβ Méthylcholine I	8 h 33	8 h 43	8 h 53	9 h 23	9 h 33	9 h 43	10 h 23	10 h 33	10 h 43	10 h 53
TEMPS + 3'30'' 1ère Lecture	8h33'30''	8h43'30''	8h53'30''	9h23'30''	9h33'30''	9h43'30''	10h23'30''	10h33'30''	10h43'30''	10h53'30''
	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+
TEMPS + 6' 2ème Lecture	8 h 36	8 h 46	8 h 56	9 h 26	9 h 36	9 h 46	10 h 26	10 h 36	10 h 46	10 h 56
	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TEMPS + 15' Acétylβ Méthylcholine II	8 h 45	8 h 55	9 h 05	9 h 35	9 h 45	9 h 55	10 h 35	10 h 45	10 h 55	11 h 05
TEMPS + 15'30'' 3ème Lecture	8h45'30''	8h55'30''	9h05'30''	9h35'30''	9h45'30''	9h55'30''	10h35'30''	10h45'30''	10h55'30''	11h05'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 18' 4ème lecture	8 h 48	8 h 58	9 h 08	9 h 38	9 h 48	9 h 58	10 h 38	10 h 48	10 h 58	11 h 08
	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+
TEMPS + 45' Acétylβ Methylcholine III	9 h 15	9 h 25	9 h 35	10 h 05	10 h 15	10 h 25	11 h 05	11 h 15	11 h 25	11 h 35
TEMPS + 45'30'' 5ème Lecture	9h 15'30''	9h25'30''	9h35'30''	10h05'30''	10h15'30''	10h25'30''	11h05'30''	11h15'30''	11h25'30''	11h35'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 48' 6ème lecture	9 h 18	9 h 28	9 h 38	10 h 08	10 h 18	10 h 28	11 h 08	11 h 18	11 h 28	11 h 38
	+	-	⊕	+	⊕	+	+	+	⊕	+
TEMPS + 75' Acétylβ Méthylcholine IV	9 h 45	9 h 55	10 h 05	10 h 35	10 h 45	10 h 55	11 h 35	11 h 45	11 h 55	12 h 05
TEMPS + 75'30'' 7ème Lecture	9h45'30''	9h55'30''	10h05'30''	10h35'30''	10h45'30''	10h55'30''	11h35'30''	11h45'30''	11h55'30''	12h05'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 78' 8ème lecture	9 h 48'	9 h 58'	10 h 08	10 h 38	10 h 48	10 h 58	11 h 38	11 h 48	11 h 58	12 h 08
	-	+	⊕	+	⊕	+	+	+	⊕	+

Solutions effectuées : Chromone 8 : 20 mg/ml
Acétylβ Méthylcholine : 500 /ml

Quantités : mg/kg — Chromone 8 : 100
Acétylβ Méthylcholine : 2,5
u/100 g — 20 u.

TABLEAU II

ACTIVITE PARASYMPATHOLYTIQUE

TEST DE LA CHROMODACRYORRHEE DU RAT

N° des Animaux / Produits	TETE	DOS	QUEUE	P. av^{t} D.	P. av^{t}G.	P. arr. D.	P. arr. G.	2é P. av^{t}	2é P. arr.	4 pattes
Acétylβ Méthylcholine Témoin										
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TEMPS O PRODUIT I. P. Chromone 8 - 100 mg/kg	8 h 30	8 h 40	8 h 50	9 h 20	9 h 30	9 h 40	10 h 20	10 h 30	10 h 40	10 h 50
TEMPS + 3' Acétylβ Méthylcholine I	8 h 33	8 h 43	8 h 53	9 h 23	9 h 33	9 h 43	10 h 23	10 h 33	10 h 43	10 h 53
TEMPS + 3'30'' 1ère Lecture	8h33'30''	8h43'30''	8h53'30''	9h23'30''	9h33'30''	9h43'30''	10h23'30''	10h33'30''	10h43'30''	10h53'30''
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
TEMPS + 6' 2ème Lecture	8 h 36	8 h 46	8 h 56	9 h 26	9 h 36	9 h 46	10 h 26	10 h 36	10 h 46	10 h 56
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TEMPS + 15' Acétylβ Méthylcholine II	8 h 45	8 h 55	9 h 05	9 h 35	9 h 45	9 h 55	10 h 35	10 h 45	10 h 55	11 h 05
TEMPS + 15'30'' 3ème Lecture	8h45'30''	8h55'30''	9h05'30''	9h35'30''	9h45'30''	9h55'30''	10h35'30''	10h45'30''	10h55'30''	11h05'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 18' 4ème lecture	8 h 48	8 h 58	9 h 08	9 h 38	9 h 48	9 h 58	10 h 38	10 h 48	10 h 58	11 h 08
	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+
TEMPS + 45' Acétylβ Methylcholine III	9 h 15	9 h 25	9 h 35	10 h 05	10 h 15	10 h 25	11 h 05	11 h 15	11 h 25	11 h 35
TEMPS + 45'30'' 5ème Lecture	9h 15'30''	9h25'30''	9h35'30''	10h05'30''	10h15'30''	10h25'30''	11h05'30''	11h15'30''	11h25'30''	11h35'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 48' 6ème lecture	9 h 18	9 h 28	9 h 38	10 h 08	10 h 18	10 h 28	11 h 08	11 h 18	11 h 28	11 h 38
	⊕	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+
TEMPS + 75' Acétylβ Méthylcholine IV	9 h 45	9 h 55	10 h 05	10 h 35	10 h 45	10 h 55	11 h 35	11 h 45	11 h 55	12 h 05
TEMPS + 75'30'' 7ème Lecture	9h45'30''	9h55'30''	10h05'30''	10h35'30''	10h45'30''	10h55'30''	11h35'30''	11h45'30''	11h55'30''	12h05'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 78' 8ème lecture	9 h 48'	9 h 58'	10 h 08	10 h 38	10 h 48	10 h 58	11 h 38	11 h 48	11 h 58	12 h 08
	⊕	+	+	+	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕

Solutions effectuées : Chromone 8 : 40 mg/ml ; Acétylβ Méthylcholine : 500 γ/ml

Quantités : mg/kg — Chromone 8 : 200 ; Acétylβ Méthylcholine : 2, 5

u/100 g — 20 u/100 g

TABLEAU III

ACTIVITE PARASYMPATHOLYTIQUE

TEST DE LA CHROMODACRYORRHEE DU RAT

N° des Animaux / Produits	TETE	DOS	QUEUE	P. av^{t} D.	P. av^{t}G.	P. arr. D.	P.arr. G.	2é P. av^{t}	2é P. arr.	4 pattes
Acétylβ Méthylcholine Témoin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TEMPS O PRODUIT I. P. Chromone 8 - 100 mg/kg	8 h 30	8 h 40	8 h 50	9 h 20	9 h 30	9 h 40	10 h 20	10 h 30	10 h 40	10 h 50
TEMPS + 3' Acétylβ Méthylcholine I	8 h 33	8 h 43	8 h 53	9 h 23	9 h 33	9 h 43	10 h 23	10 h 33	10 h 43	10 h 53
TEMPS + 3'30'' 1ère Lecture	8h33'30''	8h43'30''	8h53'30''	9h23'30''	9h33'30''	9h43'30''	10h23'30''	10h33'30''	10h43'30''	10h53'30''
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TEMPS + 6' 2ème Lecture	8 h 36	8 h 46	8 h 56	9 h 26	9 h 36	9 h 46	10 h 26	10 h 36	10 h 46	10 h 56
	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
TEMPS + 15' Acétylβ Méthylcholine II	8 h 45	8 h 55	9 h 05	9 h 35	9 h 45	9 h 55	10 h 35	10 h 45	10 h 55	11 h 05
TEMPS + 15'30'' 3ème Lecture	8h45'30''	8h55'30''	9h05'30''	9h35'30''	9h45'30''	9h55'30''	10h35'30''	10h45'30''	10h55'30''	11h05'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 18' 4ème lecture	8 h 48	8 h 58	9 h 08	9 h 38	9 h 48	9 h 58	10 h 38	10 h 48	10 h 58	11 h 08
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 45' Acétylβ Methylcholine III	9 h 15	9 h 25	9 h 35	10 h 05	10 h 15	10 h 25	11 h 05	11 h 15	11 h 25	11 h 35
TEMPS + 45'30'' 5ème Lecture	9h 15'30''	9h25'30''	9h35'30''	10h05'30''	10h15'30''	10h25'30''	11h05'30''	11h15'30''	11h25'30''	11h35'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 48' 6ème lecture	9 h 18	9 h 28	9 h 38	10 h 08	10 h 18	10 h 28	11 h 08	11 h 18	11 h 28	11 h 38
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TEMPS + 75' Acétylβ Méthylcholine IV	9 h 45	9 h 55	10 h 05	10 h 35	10 h 45	10 h 55	11 h 35	11 h 45	11 h 55	12 h 05
TEMPS + 75'30'' 7ème Lecture	9h45'30''	9h55'30''	10h05'30''	10h35'30''	10h45'30''	10h55'30''	11h35'30''	11h45'30''	11h55'30''	12h05'30''
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMPS + 78' 8ème lecture	9 h 48'	9 h 58'	10 h 08	10 h 38	10 h 48	10 h 58	11 h 38	11 h 48	11 h 58	12 h 08
	–	–	+	–	–	–	–	+	+	+

Solutions effectuées 100γ / ml atropine
500γ / ml acétyl Méthylcholine.

Quantités mg/kg : 500γ /kg
u /200g: 20u/100g.

VIII - Activité spasmolytique in vivo de la chromone 8 par le test à la bouillie de charbon :

1°) Principe de la méthode :

Nous avons testé l'activité spasmolytique suivant la méthode de MACHT et BARBAGOSE (56).

Toute drogue spasmolytique inhibe, en partie, le péristaltisme normal de l'intestin. Administrés en intra péritonéale , 30 minutes avant l'épreuve à la bouillie de charbon (ou en per os, soixante minutes avant cette bouillie) elle s'opposera à la progression alimentaire.

L'autopsie pratiquée vingt minutes après le gavage, révèle un segment d'intestin contenant la bouillie, beaucoup plus court chez les animaux traités que chez les témoins.

2°) Protocole expérimental :

Choix des animaux :

Nous avons utilisé 8 lots de rats Wistar pesant entre 150 et 200 g.

Conditions expérimentales générales :

Lots - Solutions - Voies d'administration

a) Voie I.P.

Lot I - Témoins :

Ils ont reçu 1 ml/200 g de poids corporel du mélange (labrafil 1/3 + eau 2/3.)

Lot II - Produit de référence : Atropine 1 mg/kg

Solution aqueuse à 200 g/ml
Les animaux ont reçu 1 ml/200 g de poids corporel.

Lot III - Chromone 8 - 100 mg/kg

Solution effectuée à 20 mg/ml dans
(1/3 labrafil + 2/3 eau)
Les animaux ont reçu 1 ml/ 200 g de poids corporel

Lot IV - Chromone 8 - 200 mg/kg

Solution effectuée à 40 mg/ml dans
(labrafil 1/3 + Eau 2/3)
Les animaux ont reçu 1 ml/200 g de poids corporel.

b) Voie Per Os :

Lot I - Témoins :

Ils ont reçu 1 ml/200 g de poids corporel

Lot II - Produit de référence : Atropine 5 mg/kg

Solution aqueuse à 500 g/ml
Les animaux ont reçu 2 ml/200 g de poids corporel.

Lot III - Chromone 8 - 100 mg/kg

Solution effectuée dans le sirop de sucre à 20 mg/ml.
Les animaux ont reçu 1 ml/200 g de poids corporel.

Lot IV - Chromone 8 - 200 mg/kg

Solution effectuée dans le sirop de sucre 40 mg/ml
Les animaux ont reçu 1 ml/200 g de poids corporel.

3°) Résultats :

Ils sont consignés dans les deux tableaux joints au présent dossier.

Ils sont exprimés en pourcentage d'intestin grêle imprégné de bouillie de charbon, calculé suivant la formule :

$$\frac{100 \times l}{L}$$

l = longueur d'intestin grêle imprégné de charbon.

L= longueur totale de l'intestin grêle.

Avec les chiffres obtenus nous avons effectué un graphique montrant, comparativement, l'action des différents produits testés.

Voie I.P. :

La chromone 8 aurait une légère action spasmolytique, proportionnelle à la dose administrée.

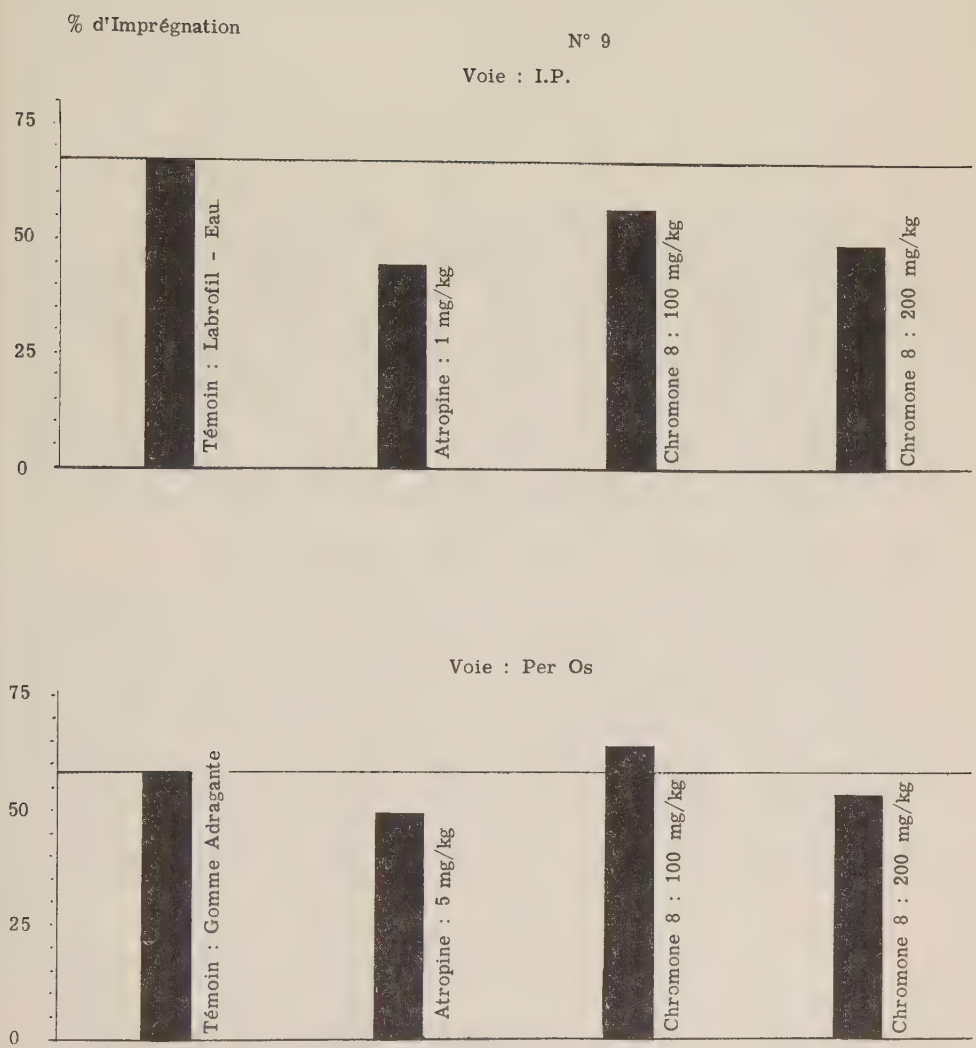
Voie per os :

La chromone 8 ne semble pas avoir d'action spasmolytique notoire.

4°) Conclusions :

Avec le test à la bouillie de charbon chez le rat éveillé, la chromone 8 ne présente pas d'activité spasmolytique après administration orale, mais semble posséder une légère activité antispasmodique après administration intra-péritonéale proportionnelle aux doses (100 et 200 mg/kg).

ACTIVITE SPASMOLYTIQUE IN VIVO



CONCLUSIONS

Nous pensons qu'il n'est pas inutile de revenir en terminant sur un des traits particulier de notre travail : nous l'avons en effet situé volontairement sur le double plan de la Chimie de Synthèse et de la Pharmacodynamie, partageant sa réalisation entre les deux laboratoires de Pharmacie Chimique et de Chimie Biologique et Pharmacodynamie. Cette double orientation nous a permis d'aborder deux disciplines assurément complémentaires; mais aux techniques très différentes. Si nous avons quelquefois éprouvé au début le sentiment de disperser nos efforts, nous avons par la suite ressenti l'enrichissement que nous apportait la bipolarité de notre sujet.

Ce sujet fait suite à celui de nos devanciers qui avaient décrit la préparation de la N phénylsulfonamido chromone-carbonamide-2. Nous avons repris les éléments de cette synthèse, nous en avons étudié les divers stades, modifié les conditions expérimentales, amélioré les rendements. Nous avons aussi élargi le champ de son application à la préparation de huit chromones carbonamide-2 à partir de sulfamides antibactériens ou de l'acide p. amino-benzoïque. De telles amides ne semblent pas décrites dans la littérature, ce qui confère ainsi un caractère original à notre travail ; nous apportons de plus par les résultats de la microanalyse la preuve expérimentale de l'exactitude des formules théoriques. Les données de la spectrographie infra-rouge nous confirment encore dans cette opinion.

Nos résultats pharmacologiques ne sont pas moins intéressants et nous en retiendrons trois aspects :

- Ces amides sont peu toxiques : leur dose léthale 50 est élevée : elle est de 5 g/kg chez le Rat et supérieure à cette valeur chez la Souris quand on utilise la voie orale. L'épreuve de toxicité chronique étalée sur trois mois ne fait apparaître aucune modification

hématologique ni aucune variation des paramètres plasmatiques classiques.

- Les effets généraux et vasculaires n'ont été recherchés que pour le premier composé obtenu à partir du sulfonylamide Si nous n'avons noté aucun effet sur la tension artérielle et les phénomènes de coagulation, ni aucune action antipyrétique, hypothermisante ou anti-inflammatoire, par contre l'activité vitamine P est importante et se situe au même niveau que les facteurs vitaminiques P du commerce.

- Ce sont cependant certains points de l'action sur le système nerveux qui ont plus particulièrement retenu notre attention. Si nous avons été déçus par l'activité analgésique centrale, l'activité antiépileptique, le pouvoir sédatif, et, en partie tout au moins par l'activité spasmolytique de nos composés, il n'en a pas été de même de l'activité analgésique périphérique. Par les tests de Koster et de Woolfe, nous avons montré qu'elle est surtout importante pour l'amide du p. aminobenzène sulfonamide. Elle se manifeste déjà pour des doses très faibles, dans des conditions ou l'aspirine et l'amidopyrine sont encore peu actives. Cependant lorsque la dose administrée augmente, l'effet analgésique des chromones-carbonamides se maintient sensiblement au même niveau alors que celui des produits de référence augmente régulièrement.

En définitive nous conservons de nos essais d'orientation pharmacodynamique une impression très favorable sur ces composés peu toxiques et qui se comportent comme des analgésiques périphériques presque purs à faible dose.

Vu, Clermont-Ferrand le 4 Novembre 1967

Clermont-Ferrand le 4 Novembre 1967

Le Président du Jury

P. TRONCHE.

Vu, et Permis d'Imprimer
N° Ph 2/67
Clermont-Ferrand le 7 Novembre 1967

Le Doyen de la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALAN O., RAMAGE G.R. - Benger Laboratoires Ltd. Brit., 1966, 1962, 1, 024, 645, (cl CO 7d).

2 - AMBROSE A.M., De EDS F. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1947, 90, 359.

3 - ARTEMENKO G.N. - Pharmacology and Toxicology, 1957, 20, p. 5 et 50.

4 - BELLAMY L.J. - The infra red spectra of complex Molecules, London, Methuen and Cie Ltd, 1964.

5 - BASTIDE P., VAUDELEAU J., COUQUELET J., TRONCHE P.- Thérapie, 1964, 19, p. 843-856.

6 - BEHRENS B. - Arch. F. Exp. Path. u. Pharm., 1929, 140, 237.

7 - BEHRENS B., KARBER G. - Arch. F. Exp. Path. u. Pharm., 1835, 177, 379.

8 - BERETERVIDE K.V. - Ann. Pharm. Fr., 1952, 10, p. 45.

9 - BERETERVIDE K.V. - Ann. Pharm. Fr., 1955, 13, p. 379.

10 - BERETERVIDE K.V., MONTI M. - Medicina Experimentalis, 1964, 11, 1 - 6.

11 - BOISSIER J.R. - Actual. Pharmacol., 1959, 12ème série, p. 1-69.

12 - Brevet anglais n° 1, 024, 645, 30 Mars 1966, Benger Laboratories.

13 - Brevet anglais n° 1, 032, 362, 8 juin 1966, Benger Laboratories.

14 - Brevet anglais n° 1, 029, 213, 11 mai 1966, Benger Laboratories.

15 - Brevet anglais 748-223, 25 Avril 1956, British Schering Research Laboratories.

16 - Brevet allemand n° 1, 210, 882 , Février 1966 Casella Farbwerke Mainkur A.G.

17 - Brevet belge n° 646, 029 du 2 octobre 1964, Lipha Lyon, " Nouvelles coumarines substituées et leurs procédés de préparation ".

18 - Neth. Appl. 6, 411, 222, 20 Mars 1965.
Fisons pharmaceuticals (chromones)
Brevet belge n° 654, 149 - 8 avril 1965 - Fisons Pharmaceuticals (New derivatives of chromone-2 carboxylic acid).

19 - Brevet français n° 1, 458, 904 du 10 Octobre 1966.
N. V. Koninklijke pharmaceutische fabrieken V/H brocades-Stheeman et pharmacih.
" Procédé de préparation d'acides isocoumarine-carboxyliques et de leur dérivés ".

20 - Brevet francais n° 1, 447, 950 du 27 Juin 1966.
Spezialchemie GMBH.
" Procédé de préparation de dihydro - - pyrones substituées ".

21 - Brevet français n° 980, 302, Mai 1951.
Laboratoire français de chimiothérapie.

22 - Brevet français n° 1, 288, 710 du 19 février 1962.
Laroche-Navarron et C. MENTZER et H. PACHECO.

23 - BRYAN J.D., GOLDBERG A.A., WRAGG A.A. - J. Chem. Soc. 1960, p. 1279 - 1281.

24 - CASSELLA FARBWERKE MAINKUR A.G. - 1966, GER. I, 210 - 882.

25 - CHARKAVARTI D., DAS R. - Sci. Cult. Calcutta, 1965, p. 27.

26 - CHEN G., ENSOR C., RUSSELL D. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 78, p. 305.

27 - CHEYMOL et Coll. - Débat sur le pouvoir Tératogène éventuel des médicaments, Thérapie, 1963, 18, 15 - 28.

28 - COLIN FITZ M., WRAGG A.H. - Benger Laboratoires Ltd. Brit., 1966, Appl. March 30, 1962, 1032, 362 (CL CO7d).

29 - DA RE P., VERLICCHI L., - Ann. Chim., (Rome), 1956, 46, 904.

30 - DA RE P., VERLICCHI L., SETNIKAR I. - J. Org. Chem., 1960, 25, p. 1097-1100.

31 - DA RE P., VERLICCHI L., SETNIKAR I., MURMANN W., MAGISTRETTI M.J. - Nature 1959, 184, p. 362.

32 - DE VRIES J.X., BERETERVIDE K.V. - Nature 1961, 1961, p. 171.

33 - DONNELLY D., GEOGHEGAN R., O'BRIENC., PHILBIN E., WHEELER T.S. (Univ. Coll. Dublin. Ire.) J. Med., 1965, 8; Vol. 6, p. 872 - 875.

34 - FOURNEAU J.P. - Ann. Pharm. Fr., 1953, 11, p. 685.

35 - GOTTESMANN E. - Ber., 1933, 66, p. 1168.

36 - HAYNES L.J. - Quarterly Review Chem. Soc. London, 1948, 2, p. 46 - 72.

37 - HEILBRON I., BUNBURG H.M. - Dictionnary of Organic compounds, London, 1953.

38 - HENDERSHOT L.C., FORSAITH J. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1959, 237, 125.

39 - HEYWANG R., KOSTANECKI J.V. - Ber., 1902, 35, p. 2887.

40 - HILLEBRECHT J. - Arzneim. Forsch., 1954, 4, 607.

41 - JACOB J., BLOZOVSKI M., ECHINARD-GARIN P. - Thérapie, 1958, 13, 1, 17, 29.

42 - JERZMANOVSKA Z., KASTKA K. - Roczniki Khem., 1963, 37, p. 413 - 428.

43 - JOHNSTON R.G., KIDD D. - J. Chem. Soc., 1964, 4669 - 6260.

44 - JUCKER E., VOGEL A.,- Helv. Chim. Acta., 1963, 46, p. 727-741.

45 - KARBER G. - Arch. F. Exp. Path. u. Pharm., 1931, 162; 480.

46 - KJELDAHL Z. - Ann. Chem., 1883, 22, p. 366.

47 - KOJI NAKANISHI - Infra red absorbtion Spectroscopy, Pratical, Holden, Day. Inc. San Francisco and Nankado company limited Tokyo, 1964.

48 - KOSTANECKI J.V., DE RITJERI DE WILD - Ber. , 1902, 35, p. 865.

49 - KOSTER R., ANDERSON M., DE BEER E.J. - Fed. Proc., 18, p. 412, 1959.

50 - LEBEAU P., JANOT M.M. - Traité de Pharmacie chimique, Masson Editeur, Paris 1956, p. 941 et 2551 - 2560.

51 - LECOMPE J. - Spectroscopie dans l'infrarouge, Handbuch der Physik Ed. S. Flügge, 26, Licht und Materie II, Sprimger varlag Berlingo Hingen. Heidelburg 1958.

52 - LESPAGNOL A. - Ann. Pharm. Fr., 1964, p. 131 - 136.

53 - LESPAGNOL A., DEVERGNIES M., LABIAU O. - Bull. Soc. Pharm. Lille 1965, p. 35 - 39.

54 - LESPAGNOL A., MERCIER J., GIRAUD P. - Ann. Pharm. Fr., 1964, 22, p. 131 - 136.

55 - LI CHENG P., FOURNARI P., TIROUFLET J. - Bull. Soc. Chim. 1963, p. 2248 - 2251.

56 - MACHT D.I., BARBA-GOSE J. - J. Amer. Pharm. Assoc., 1931, 20, 558.

57 - MARSHALL E.K. Jr., J.T. LITCHFIELD Jr. - Science, 1938, 88, p. 85.

58 - MERCIER J. - Thérapie, 1965, 20, 1334 .

59 - MORIN H., ROUX M., JACHET M.T. - Thérapie 1964, 19, p. 1555 - 1558.

60 - MORIWAKE T. - J. Med. Chem., 1966, 9, p. 163 - 164.

61 - NIVIERE P., LALAU F., KERAKLI, TRONCHE P. - Toulouse Pharmaceutique, 1965, 12, n° 2, 5 - 7.

62 - PRINO G., PROCOPIO P. - Lab. Valeas Milan. Boll. Vhim. Farm 1960, 99, 79 - 83.

63 - RUHEMANN S. - Ber., 1921, 54, p. 912.

64 - RUHEMANN S., BAUSAR H. - J. Chem. Soc., 1901, 72, p. 470.

65 - RUHEMANN S., SAPLETON H.E. - J. Chem. Soc., 1900, 71, p. 1179.

66 - RUWET A., RENSON M. - Bull. Soc. Chim. Belg., 1966, 75, p. 260.

67 - SCHMUTZ J., LAUENER H., HIRT R., SANZ M. - Helv. Chim. Acta., 1951, 34, p. 767 - 779.

68 - SCHMUTZ J., HIRT R., LAUENER H., - Helv. Chim. Acta., 1952, 35, p. 1168 - 1178. " Synthèse von 2 carbonyl chromonen.

69 - SCHMUTZ J., HIRT R., LAUENER H. - Chem. Acta., 1952, 35, p. 1168 - 1169.

70 - SETNIKAR I., ZANOLINI F. - Il Farmaco, Ed. Sci., 1956, 11, p. 855 - 881.

71 - SIMMONIS H., REMMERT P. - Berichte, 1914, 47, p. 2229.

72 - VEJDELEK Z.J., TRCKA V., CHYBA O., CHIBOVA H. - Chem. Listy., 1953; 47, p. 573 - 579.

73 - WERDER F.W. - Merck's Jahresberichte, 1936, 50, p. 88. Cité par HAYNES L.J., Quarterly Review Chem. Soc. London, 1948, 2, p. 46 - 72.

74 - WILEY P.F. - J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, p. 4326 - 4328.

75 - WIMBURG et Coll. - Jour. Pharm. Exp. Ther., 1949, 95, 53. Jour. of Pharm., 1949, 4, 185.

76 - WITKIN L.B., HEUBNER C.F. et Coll. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961, 133, p. 400 - 408.

77 - WOOLFE G., MAC DONALD A.D. - J. Pharm. Exp. Ther., 1944, 80, 301.

78 - WRAGG A.H. - Benger Laboratoires Ltd. Brit., I, 029, 213, (CL C 07 cd) , 1966, Appl. March. 30, 1962.

79 - ZAGOREVSKII V.A., SYKOV D.A., ORLAVA E.K. - J. Gen. Chem. of the URSS, 1959, 29, p. 1004 - 1007.

80 - ZAGOREVSKII V.A., ZYKOV D.A., ORLOVA E.K. - Zh. Obshch. Kim., 1964, 34, p. 539 - 543.

81 - ZAGOREVSKII V.A., SYKOV D.A., PRONINA L.P. - J. Of Gen. Chem. of the URSS, 1959, 29, p. 1004 - 1007.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... P. 1

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES ..... P. 3

A - Généralités sur les chromones ..... P. 5
B - Pharmacologie de l'acide chromone carboxilique -2 et des dérivés apparentés..... P.10
C - Voies d'accés à l'acide chromone carboxylique -2 ..... P. 15

RECHERCHES PERSONNELLES ..... P. 17

A - Etude chimique ..... P. 19

I - Matières premières ..... P. 21
II - Préparation de l'acide chromone ..... P. 25
III - Préparation du chlorure d'acide chromone carboxylique ..... P. 28
IV - Préparation des amides ..... P. 30
V - Amides préparées ..... P. 32
VI - Méthodes analytiques ..... P. 44
VII - Spectres infra-rouges ..... P. 46
VIII - Vitesse d'hydrolyse ..... P. 59

B - Etude pharmacodynamique expérimentale ..... P. 63

I - Activité analgésique des chromones synthétisés :
1) Test de Wolf et Mac Donald .... P. 65
2) Test de Koster à l'acide acétique P. 71

II - Propriétés toxicologiques et pharmacologiques du chromone carbonamide N phényl sulfonamide

A) Etude toxicologique ..... P 76
B) Etude pharmacologique ..... P. 84

CONCLUSIONS ..... P. 111

BIBLIOGRAPHIE ..... P. I

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-